Zur Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit primären aromatischen Aminen

---

Umsetzungen von β-Dicarbonylverbindungen mit Alkalisalzen von Aminosäuren

Peter Konrad

1962

Zur Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit primären aromatischen Aminen

Umsetzungen von β-Dicarbonylverbindungen mit Alkalisalzen von Aminosäuren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Peter Konrad

aus

Leverkusen

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. E. Dane
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 16.Mai 1962

Satz und Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1958 bis November 1961 im Institut für Organische Chemie der Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Frau Professor Dr. Elisabeth Dane

ausgeführt.

Für die immer gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit und für die stete Bereitschaft, auch in persönlichen Dingen mit Rat und Tat zu helfen, bin ich Frau Prof. Dr. E. Dane sehr verpflichtet; ich möchte ihr auch an dieser Stelle herzlich danken.

Herrn Professor Dr. R. Huisgen, dem Direktor des Instituts für Organische Chemie der Universität München, danke ich für die Anteilnahme, die er mir und meinem Studium entgegengebracht hat.

Inhalt

Zur Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit primären aromatischen Aminen

Seite

Theoretischer Teil 1

Experimenteller Teil 21

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin 21

1. Das Anilhydrat-lakton $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) 21
1.1 Umsetzung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin 21
2. Das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) 22
2.1 Umsetzung mit Phenylhydrazin 23
2.2 Umsetzung mit Cyclohexylamin 23
3. Die Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV)
und die Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) und $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ 24
3.1 Darstellung der Säure 24
3.2a Darstellung des Dimethylesters 26
3.2b Reaktionen des Dimethylesters mit Brom 28
4. Die Diamid-dilaktone $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI) und $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) 30
4.1 Darstellungen des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 30
4.1a aus dem p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ 30
4.1b aus der Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 32
4.1c aus dem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ 32
4.2 Darstellung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$
aus der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 33
4.3 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$
in das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 33
4.4 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{24}N_2O_9$
in den Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ 34
4.5 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$
in die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 34
4.6 Reaktion des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$
mit Cyclohexylamin 35
4.7 Einwirkung von konz. Salzsäure/Eisessig auf das Diamid-
dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ 36

Seite

5. Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX) und der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX) 36
5.1 Darstellung der Säure 36
5.2 Darstellung des Esters 39
5.3 Erhitzen des Esters mit verd. Säure 41
6. Ergänzende Versuche 42
6.1 Einwirkung von verd. Natronlauge auf α-Ketoglutarsäure und Brenztraubensäure 42
6.2 Versuche am Lakton der α-Hydroxy-α-N-acetamino-glutarsäure . . 42

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Toluidin 44

7.1 Das p-Toluidin-Salz $C_{33}H_{39}N_3O_8$ (XXIII) 44
7.2a Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ 45
7.2b Reaktion des Dimethylesters mit Brom 46
7.3 Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 46
7.4 Der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_6$ 47

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit Anilin 48

8.1 Das Anilin-Salz $C_{30}H_{33}N_3O_8$ 48
8.2a Der Dimethylester $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$ 49
8.2b Reaktion des Dimethylesters mit Brom 50

IR-Spektren
Formel-Schema

Umsetzungen von β-Dicarbonylverbindungen mit Alkalisalzen von Aminosäuren

Seite

Theoretischer Teil 55

Experimenteller Teil 62

Reaktionen von β-Dicarbonylverbindungen
mit Aminosäuren in alkalischer Lösung 62

1. Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester 62
1.1 mit Glycin zum Kaliumsalz $C_8H_{12}KNO_4$ 62
1.2 mit Aminosäure-estern 63
1.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_9H_{14}KNO_4$ 63
1.4 mit DL-Serin zum Kaliumsalz $C_9H_{14}KNO_5$ 64
1.5 mit DL-Methionin zum Kaliumsalz $C_{11}H_{18}KNO_4S$ 65
2. Umsetzungen von Acetessigsäure-amiden
mit Glycin zu den Kaliumsalzen 65
3. Umsetzung von Benzoylaceton 66
3.1a mit Glycin zum Kaliumsalz $C_{12}H_{12}KNO_3$ 66
3.1b Überführung des Kaliumsalzes in die Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ 67
3.2 mit Aminosäure-estern 68
3.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_{13}H_{14}KNO_3$ 69
3.4a mit DL-Serin zum Kaliumsalz $C_{13}H_{14}KNO_4$ 69
3.4b Überführung des Kaliumsalzes in die Säure $C_{13}H_{15}NO_4$ 69
3.5 mit L(+)-Glutaminsäure zum Kaliumsalz $C_{15}H_{15}K_2NO_5$ 70
4. Umsetzung von Acetylaceton 71
4.1 mit Glycin zum Kaliumsalz $C_7H_{10}KNO_3$ 71
4.2 mit Glycyl-glycin-äthylester 72
4.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_8H_{12}KNO_3$ 72

Herstellung von Peptidester-Derivaten 73

5. Überführung des durch Benzoylaceton geschützten Glycins
bzw. Glycin-Kaliums in Peptid-Derivate 73
5.1 nach der "Cyanmethylester-Methode" 73
5.1a Überführung des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$
in den Cyanmethylester $C_{14}H_{14}N_2O_3$ 73
5.1b Überführung des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ in den
geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 73

Seite

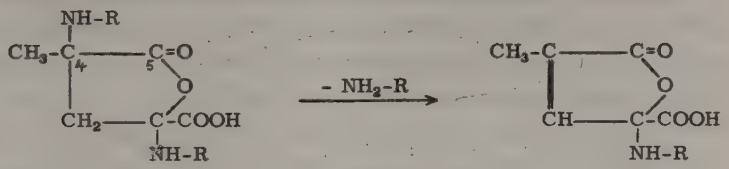
5.1c Überführung des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ in den geschützten Glycyl-glycyl-glycin-äthylester $C_{18}H_{23}N_3O_5$ 74
5.2 nach der Carbodiimid-Methode 74
5.2a Umsetzung der Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ zum geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 74
5.2b Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ zum geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$ 75
5.2c Überführung des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ in Glycyl-glycin-äthylester-hydrochlorid 75
5.2d Überführung des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ in den Methylester 76
6. Überführung des durch Benzoylaceton geschützten DL-Alanin-Kaliums in Peptid-Derivate 76
6.1 Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ zum geschützten DL-Alanyl-glycin-äthylester $C_{17}H_{22}N_2O_4$ 76
6.2 Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ zum geschützten DL-Alanyl-glycyl-glycin-äthylester $C_{19}H_{25}N_3O_5$ 77
7. Umsetzung des durch Benzoylaceton geschützten L(+)-Glutaminsäure-Kaliums zum geschützten L(+)-Glutamyl-bis-glycin-äthylester $C_{23}H_{31}N_3O_7$ 77

Literaturverzeichnis 79

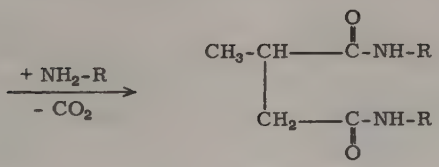
Zur Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit primären aromatischen Aminen

THEORETISCHER TEIL

Die Reaktionen der Brenztraubensäure mit primären, aromatischen Aminen führen in einigen Fällen zu Derivaten der Brenzweinsäure, und zwar zu Brenzweinsäure-diamiden, -imiden und -halbamidinen (1, 2, 3). F. MÜLLER (4) konnte zeigen, daß Anilhydrat-laktone der allgemeinen Formel I Zwischenprodukte in dieser Reaktion sind:



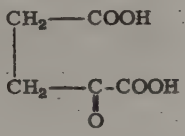
I II

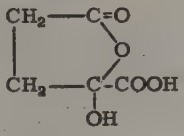


III

Um in ein Brenzweinsäure-Derivat übergehen zu können, müssen Verbindungen der Konstitution I den am C-Atom 4 befindlichen Basenrest abspalten. F. MÜLLER nahm an, daß die dadurch entstehenden - allerdings nicht isolierten - α,β-ungesättigten Anilhydrat-lakton-carbonsäuren II Kohlendioxyd verlieren und in die erwähnten Brenzweinsäure-Derivate, z. B. in ein Diamid III, übergehen. Da bei der Bildung der Brenzweinsäure-Derivate außer der Zwischenstufe I keine weiteren isoliert werden konnten, läßt sich nicht sagen, in welcher Reaktionsstufe Säureamid-Bildung am C-Atom 5 eintritt. Es war damit zu rechnen, daß schon die Anilhydrat-lakton-Gruppe in den Produkten I und II mit Base zum Amid reagiert (vgl. R. HEISS (5)).

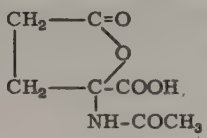
Diese Überlegungen veranlaßten O. BALCKE (6), die Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit primären, aromatischen Aminen zu untersuchen; α-Ketoglutarsäure enthält in ihrer cyclotautomeren Form eine Gruppierung, die der in der Verbindung I vorliegenden vergleichbar ist:



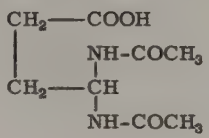


In der Literatur sind nur wenige Reaktionen von α-Ketoglutarsäure mit Aminen beschrieben. G. HAHN u. Mitarb. (7) erhielten aus α-Ketoglutarsäure und einem Phenyläthylamin-Derivat bei 100° in stark saurer Lösung ein Derivat einer Isochinolincarbonsäure. (Vgl. auch G. HAHN (8)).

D. SHEMIN u. Mitarb. (9) brachten α-Ketoglutarsäure und Acetamid bei 70° (15 Torr) zur Reaktion und isolierten ein Anilhydrat-lakton IV, während bei höherer Temperatur unter Decarboxylierung die Verbindung V entsteht:

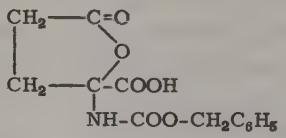


IV



V

A. E. MARTELL u. Mitarb. (10) setzten Benzylcarbamat mit α-Ketoglutarsäure bei 80° um und erhielten das entsprechende Anilhydrat-lakton VI; dieses wird durch kurzes Erhitzen der wäßrigen Lösung in die Komponenten gespalten.

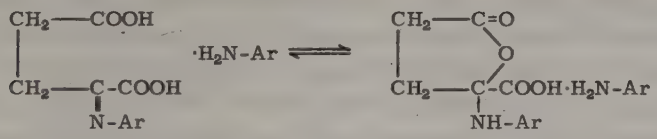


VI

K. V. GIRI u. Mitarb. (11) wiesen chromatographisch nach, daß beim Erhitzen von α-Ketoglutarsäure mit Alanin Transaminierung eintritt. Derartige Reaktionen waren von R. M. HERBST u. Mitarb. (12) schon früher eingehend an der Brenztraubensäure untersucht worden. - K. HEYNS u. Mitarb. (13, 14) fanden, daß α-Ketoglutarsäure mit Ammoniumchlorid beim Erhitzen auf 140° zu Glutaminsäure reagiert.

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin

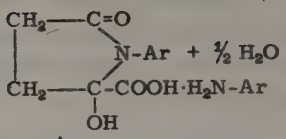
Bei der Umsetzung von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin bei Raumtemperatur hatte O. BALCKE (6) eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ vom Zers. P. 91° erhalten. Diese wird durch verdünnte Säuren in α-Ketoglutarsäure und p-Anisidin gespalten und bildet das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der α-Ketoglutarsäure. Nach Behandlung der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ mit Diazomethan wird mit dem Ketonreagens das 2.4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketoglutarsäuredimethylesters erhalten. Aufgrund dieser Befunde nahm O. BALCKE für die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ die Konstitution VII an; in der cyclotautomeren Form wäre die Verbindung ein Anilhydrat-lakton:



VII

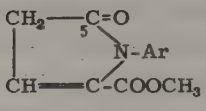
Nach O. BALCKE geht das Salz $C_{19}H_{22}N_2O_6$ vom Zers. P. 91° bei kurzem Erhitzen in alkoholischer Lösung in eine Verbindung "$C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$" +) vom Zers. P. 163° über, die kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon mehr gibt. Aufgrund der Titration mit verd. Lauge enthält sie nur noch 1 Carboxyl-Gruppe; die zweite muß demnach ein Säureamid gebildet haben. O. BALCKE nahm an, daß die Verbindung "$C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$" ein Hydroxy-laktam-Derivat der Konstitution VIII sei:

+) Die von O.BALCKE gefundenen Summenformeln sind in Anführungsstriche gesetzt, wenn die Molekulargewichte aufgrund späterer Untersuchungen verdoppelt werden mußten.



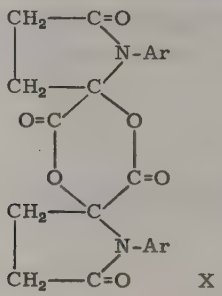
VIII[+)]

VIII gab mit Diazomethan einen Ester vom Schmp. 153°, der auf eine Summenformel "$C_{13}H_{13}NO_4$" eine Carbomethoxy-Gruppe enthält. Die wenigen Reaktionen, die O. BALCKE mit diesem Ester ausgeführt hat, ließen sich - entsprechend der für das Salz "$C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$" in Betracht gezogenen Konstitution VIII - durch die Struktur IX beschreiben:



IX

Beim Kochen mit verd. methanolischer Schwefelsäure geht der Ester "$C_{13}H_{13}NO_4$" (IX) in eine Verbindung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ vom Zers. P. 169° über. Diese Verbindung erhielt O. BALCKE unter den gleichen Bedingungen auch aus der Vorstufe des Esters, dem "Hydroxy-laktam-Derivat" VIII. Bei der Einwirkung von Diazomethan auf die Verbindung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ beobachtete O. BALCKE keine Stickstoff-Entwicklung. Aus dem Verlauf der Titration der Verbindung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ mit n/10 Natronlauge entnahm er, daß sie zwei Lakton-Gruppen enthält; von diesen wird eine schon bei Raumtemperatur geöffnet, die zweite vollständig erst in der Hitze. O. BALCKE nahm an, daß die Verbindung $C_{24}H_{22}N_2O_8$ ein "Dilaktid" sei und beschrieb dieses durch die Strukturformel X:



X

+) In den Konstitutionsformeln VII-XXII ist Ar = $C_6H_4OCH_3$.

O. BALCKE hat die Umsetzung von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin nur kurz untersucht; die von ihm zur Beschreibung des Reaktionsablaufs aufgestellten Strukturformeln sind nur unter Vorbehalt gegeben worden. Als wir uns eingehender mit den aus α-Ketoglutarsäure und p-Anisidin erhaltenen Reaktionsprodukten befaßten, zeigte es sich, daß einige der früher aufgestellten Strukturformeln nicht zutreffen können, daß aber die beobachteten Reaktionen auch nicht ohne weiteres aus Strukturformeln zu erklären sind, die sich aufgrund der an der Brenztraubensäure gemachten Erfahrungen aufstellen lassen.

Zunächst haben wir daher untersucht, ob bei den verschiedenen Umsetzungen das Grundgerüst erhalten bleibt.

Das Anilhydrat-lakton $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) und das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI)

In Übereinstimmung mit O. BALCKE erhielten wir bei der Umsetzung des p-Anisidin-Salzes des Anilhydrat-laktons $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) mit einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin bei kurzem Stehen der Reaktionslösung und anschließendem Ausfällen mit Wasser das 2.4-Dinitrophenyhlhydrazon der α-Ketoglutarsäure.

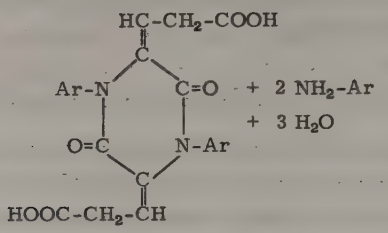
Läßt man die alkoholisch-saure 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung längere Zeit auf VII einwirken, so wird zunächst eine, später auch die zweite Carboxyl-Gruppe verestert. Wahrscheinlich ist im Halbester die zur Carbonylfunktion α-ständige Carboxyl-Gruppe verestert; auch Brenztraubensäure reagiert unter den gleichen Bedingungen zum 2.4-Dinitrophenylhydrazon ihres Esters. Das erhaltene 2.4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketoglutarsäure-mono-äthylesters löst sich nicht in Natriumcarbonat-Lösung, reagiert aber mit Diazomethan. Möglicherweise liegt es in einer cyclotautomeren Form - als Lakton-Derivat - vor.

Das Anilhydrat-lakton VII [+)] ist sehr labil und geht schon bei mehrtägigem Stehen der alkoholischen Suspension oder bei mehrwöchigem Aufbewahren der festen Substanz in die - von O. BALCKE (vgl. S. 3) durch Erhitzen erhaltene - höher schmelzende Verbindung "$C_{19}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$" über.

Das Molekulargewicht dieser stabileren Verbindung läßt sich nicht bestimmen, da sie wahrscheinlich ein Salz ist. Aus Gründen, die im folgenden besprochen werden, müssen wir annehmen, daß sie das doppelte Molekulargewicht und damit die Summenformel $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ hat.

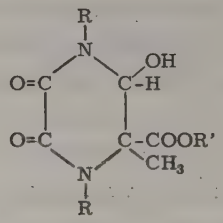
+) Die wichtigsten der in dieser Arbeit besprochenen Reaktionen sind in einem Schema (siehe nach S. 53) zusammengestellt.

Die mit der Verbindung $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ von O. BALCKE durchgeführten (vgl. S. 4) und von uns bestätigten Reaktionen zeigen, daß sie zwei Carboxyl- und zwei Säureamid-Gruppen enthält. Mit Diazomethan reagiert sie zu einem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ bzw. $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$. Die Konstitution der Verbindung $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) leiten wir von der für den Ester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ gegebenen Strukturformel XV (S. 8) ab. An die Doppelbindungen des Grundgerüstes XI könnte auch Base oder Wasser angelagert sein. Wir bezeichnen die Verbindung $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ im folgenden als "Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$".



XI

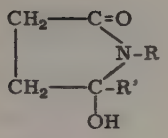
Bei der Titration von XI mit Lauge bei Raumtemperatur fanden wir in Übereinstimmung mit O. BALCKE ein Äquivalentgewicht, das etwa 15% tiefer lag, als für zwei Carboxyl-Gruppen berechnet. Nimmt man an, daß an die Doppelbindungen der Verbindung XI Wasser addiert ist, so wird dieser Befund verständlich: nach L. SCHIENER (15) sind die sauren Eigenschaften der OH-Gruppe im Dioxopiperazin-Derivat XIIa so ausgeprägt, daß die Verbindung sich in verdünnten Laugen löst; durch Säuren wird sie unverändert wieder ausgefällt.



a R' = $-C_2H_5$
b R' = -H

XII

Auch die von E. WALTON (16) untersuchten Hydroxy-laktame der allgemeinen Konstitution XIII haben saure Eigenschaften:



R und R' = Alkyl oder Aryl

XIII

Versetzt man das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ mit einer Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin, so wird kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon erhalten (vgl. S. 12).

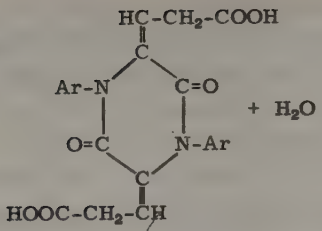
Um eine möglicherweise vorliegende Carbonylfunktion auf anderem Wege nachzuweisen, wurde die Verbindung mit Phenylhydrazin gekocht. Als Reaktionsprodukt erhielt man eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{36}H_{40}N_6O_9$, die mit Diazomethan - ebenso wie das Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ - zum Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (XV) reagiert; sie kann also kein Phenylhydrazon sein. Dies entspricht Erfahrungen von M. HERZ (17), der fand, daß das acylierte Anilhydrat XIIb mit Phenylhydrazin ebenfalls nur zu einem Salz reagiert.

Setzt man das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) mit Cyclohexylamin bei Raumtemperatur um, so entsteht eine Verbindung $C_{36}H_{52}N_4O_{10}$, in der p-Anisidin gegen Cyclohexylamin ausgetauscht ist. Diese Verbindung liefert ebenfalls den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$.

Weitere Umsetzungen des Salzes $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ werden auf S. 11 und S. 14 besprochen.

Die Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV) und die Diamid-dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) und $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$

Aus dem Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) werden durch verdünnte Schwefelsäure zwei Mol Base abgespalten. Führt man diese Reaktion bei Raumtemperatur aus, so wird eine Verbindung der Zusammensetzung $C_{24}H_{24}N_2O_9$ erhalten, die sich bei der Titration mit Lauge wie eine zweibasige Säure verhält. Sie ergibt mit Diazomethan den erwähnten Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$. Die Strukturformel XIV der Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ ist von der des Diamid-dimethylesters abgeleitet:

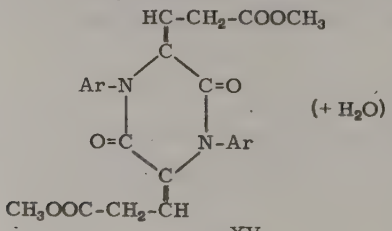


XIV

Aus der Vorstufe der Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$, dem Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI), hatte O. BALCKE mit Diazomethan einen Ester vom Schmp. 153° erhalten, dessen mehrfach ausgeführte Analyse auf eine Zusammensetzung "$C_{13}H_{13}NO_4$" stimmte; wir geben ihm aufgrund von Molekulargewichtsbestimmungen die Summenformel $C_{26}H_{26}N_2O_8$. Anfänglich erhielten wir auf dem von O. BALCKE angegebenen Weg ebenfalls einen Ester vom Schmp. 153°. Als wir später die Reaktion wiederholten - ohne daß die Versuchsbedingungen erkennbar geändert wurden - isolierten wir einen Dimethylester, der bei 163° schmilzt und die Summenformel $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ hat. Der um ein Mol Wasser reichere Dimethylester gibt im Mischschmelzpunkt mit dem Ester vom Schmp. 153° keine Depression. Er verliert auch bei 100° das Wasser nicht. Die Bedingungen, unter denen die Ester ineinander übergehen, müssen noch untersucht werden.

Im Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ sind die Sauerstoff- bzw. Stickstoff-Atome in zwei Carbomethoxy- und in zwei Säureamid-Gruppen festgelegt.

Die beiden in diesem Ester enthaltenen α-Ketoglutarsäure-Reste könnten über Säureamid-Gruppen oder über C-C-Bindungen (vgl. S. 16) miteinander verknüpft sein. Aufgrund eines Bromierungsproduktes ist es unwahrscheinlich, daß Aldolkondensation eingetreten ist. Wenn aber die α-Ketoglutarsäure-Reste über Säureamid-Gruppen verknüpft sind, so müssen sich diese an den C-Atomen 1 und 1' befinden. Wir ziehen für den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ die Struktur XV in Betracht:



XV

Am Kalotten-Modell erkennt man, daß ein Molekül der Struktur XV ziemlich starr ist. Die Drehbarkeit der aromatischen Reste um die N-C-Achse ist eingeschränkt, ebenfalls die um die CH-CH_2-Achse. Am Modell lassen sich der an der C=C-Doppelbindung befindliche Wasserstoff und der CH_2-$COOCH_3$-Rest gegeneinander kaum austauschen.

Die IR-Spektren des Dimethylesters $C_{26}H_{28}N_2O_8 \cdot H_2O$ und der übrigen Reaktionsprodukte bieten keinen Anhaltspunkt für die Konstitution. Die im Bereich von 1500-3700 cm^{-1} auftretenden charakteristischen Banden sind in einer Tabelle (S. 53) zusammengestellt. Nach S. 53 sind die IR-Spektren einiger Verbindungen wiedergegeben.

Die Dimethylester vom Schmp. 153° und 163° verbrauchen in Chloroform augenblicklich Brom. Es wurden unter Bromwasserstoffentwicklung drei verschiedene Bromierungsprodukte der Zusammensetzung $C_{26}H_{25}BrN_2O_8 \cdot H_2O$, $C_{26}H_{24}Br_2N_2O_8 \cdot H_2O$ und $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ gebildet. Offenbar ist es von sehr geringfügigen, uns nicht bekannten Änderungen der Reaktionsbedingungen abhängig, welches der Bromierungsprodukte entsteht.

Die Verbindungen $C_{26}H_{25}BrN_2O_8 \cdot H_2O$ und $C_{26}H_{24}Br_2N_2O_8 \cdot H_2O$ haben wir nicht näher untersucht. Aus ihren Summenformeln läßt sich kein Argument zur Stützung einer Strukturformel für den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ entnehmen.

Die Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ wurde in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Es müssen also die beiden im Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ enthaltenen α-Ketoglutarsäure-Reste in gleicher Weise mit Brom reagiert haben, und man kann folgende Bildungsgleichung aufstellen:

$$3\ C_{26}H_{26}N_2O_8 + 6\ Br_2 + 2\ H_2O \longrightarrow 2\ C_{39}H_{37}Br_2N_3O_{13} + 8\ HBr$$

Das Molekulargewicht dieses Bromierungsproduktes wurde in Campher um 10% höher gefunden, als seiner Summenformel entspricht. - In einer Mikro-Aktivwasserstoff-Bestimmung wurden in der Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ 4.5 aktive Wasserstoff festgestellt.

In der Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ sowie in den Verbindungen $C_{26}H_{25}BrN_2O_8 \cdot H_2O$ und $C_{26}H_{24}Br_2N_2O_8 \cdot H_2O$ läßt sich das Brom auch durch längeres Erhitzen mit methanolischer Kalilauge nicht ionogen abspalten. Da die aus dem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ erhaltenen Folgeprodukte unter den gleichen Bedingungen nicht mit Brom reagieren, sollten sich in der Verbindung

$C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ die beiden Bromatome nicht in den p-Anisidin-Resten, sondern an C-C-Doppelbindungen befinden.

Über die Konstitution des Bromierungsproduktes $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ läßt sich keine Aussage machen. Jedoch kann man aus der Zusammensetzung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ einen Rückschluß auf die Konstitution des Dimethylesters $C_{26}H_{26}N_2O_8$ ziehen. Aufgrund der Bruttogleichung ist ein Mol des Bromierungsproduktes $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ aus 1.5 Mol des Dimethylesters $C_{26}H_{26}N_2O_8$ gebildet worden, d.h., dieser Ester muß während der Bromierung zerfallen. Eine derartige Reaktion läßt sich aus der für den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ gegebenen Strukturformel XV verstehen. Würde man dagegen annehmen, daß in diesem Ester die beiden α-Ketoglutarsäure-Reste über C-C-Bindungen verknüpft sind, so wäre eine Spaltung sehr unwahrscheinlich.

Die Bildung eines Bromierungsproduktes $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ aus dem Dimethylester schließt auch aus, daß dieser Ester eine unsymmetrische Strukturformel hat, d.h., daß sich die beiden Säureamid-Gruppen in einem der α-Ketoglutarsäure-Reste an den C-Atomen 1 und 5 befinden.

Ein Versuch, im Ester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) die C-C-Doppelbindungen durch katalytische Hydrierung festzulegen, hatte keinen Erfolg. Die Verbindung nahm in methanolischer Lösung bei Verwendung von Platinoxyd als Katalysator keinen Wasserstoff auf. - Mit Kaliumpermanganat reagiert der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ in essigsaurer Lösung leicht; es gelang aber nicht, definierte Oxydationsprodukte zu isolieren (vgl. (18)). - Ein Versuch, den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ zu ozonisieren, verlief unübersichtlich; diese Reaktion muß systematisch untersucht werden.

Verseift man den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ durch Säuren oder Laugen, so erhält man nicht seine Vorstufe, die Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV), zurück. Die in diesen Reaktionen erhaltenen Produkte werden unten (S. 11 und S. 14) besprochen.

Die Diamid-dilaktone $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI) und $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII)

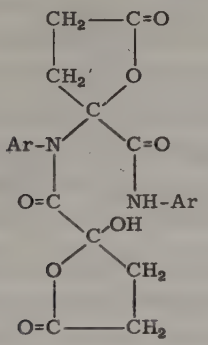
Wir haben versucht, die erwähnten Verbindungen durch Säuren zu spalten, und zwar - um Kondensationen zu vermeiden - zunächst mit verdünnten Säuren.

Erhitzt man die Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV) in einem Gemisch von Alkohol und verd. Schwefelsäure, so wird nach wiederholtem Umkristallisieren

aus etwa 96proz. Äthanol eine Verbindung der gleichen Zusammensetzung erhalten, die sich bei 161° zersetzt und - im Unterschied zur Diamid-lakton-monocarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX, S. 14) - nicht in Natriumcarbonat-Lösung löst. Bei der Titration mit n/10 Natronlauge verbraucht sie in der Kälte etwas mehr als ein Äquivalent Lauge, in der Hitze genau zwei Äquivalente. Mit Diazomethan reagiert sie nach Zugabe von Methanol zu einem Diamid-lakton-monomethylester der Zusammensetzung $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX, S. 14). Sie enthält demnach zwei Lakton-Gruppen, von denen eine mit Diazomethan zum Methylester reagiert.

Beim Übergang der Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ in das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ sind die Bedingungen für eine Aldolkondensation nicht gegeben. Beide Verbindungen müssen sich somit vom gleichen Grundgerüst ableiten.

Beschreibt man das Diamid-dilakton durch die Strukturformel XVI,



XVI

so wäre die mit Diazomethan reagierende Hydroxy-lakton-Gruppe eine cyclotautomere Form eines α-Ketoglutarsäure-amids.

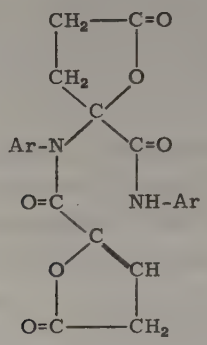
Das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ erhielten wir auch, als wir das Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) oder den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) unter den gleichen Bedingungen wie die Diamid-dicarbonsäure XIV mit Säure erhitzten.

O. BALCKE hatte unter diesen Bedingungen ein Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ vom Zers. P. 169° erhalten. Auch wir isolierten öfters - ohne daß wir zunächst eine Änderung der Reaktionsbedingungen feststellen konnten - das um ein Mol Wasser ärmere Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$.

Der Unterschied in den Versuchsergebnissen klärte sich auf, als ein nicht umkristallisiertes Rohprodukt analysiert wurde; es hatte die Zusammensetzung $C_{24}H_{22}N_2O_8$. Erst beim Umkristallisieren aus wasserhaltigem Äthanol nimmt

die Verbindung Wasser auf und geht in das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI) über. Möglicherweise verhindern Spuren von Säure die Addition von Wasser.

Das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ beschreiben wir durch die Strukturformel XVII:



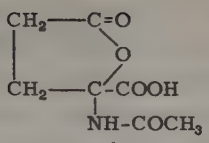
XVII

Bei der Titration mit Lauge verhält sich XVII ebenso wie die um ein Mol Wasser reichere Verbindung XVI. Nach O. BALCKE reagiert das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ nicht mit Diazomethan. Fügt man aber viel Methanol hinzu, so setzt lebhafte Stickstoffentwicklung ein, und man erhält wieder den Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX).

Da XVII bei der Titration (20^0) Lauge verbraucht, wurde versucht, die Verbindung mit organischen Basen umzusetzen. p-Toluidin reagierte selbst in der Hitze nicht. Dagegen führte die Umsetzung des Diamid-dilaktons mit Cyclohexylamin in siedendem Alkohol zu einer Verbindung der Zusammensetzung $C_{30}H_{35}N_3O_8$, die mit Diazomethan ebenfalls zum Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX) reagiert. Somit wird beim Erhitzen des Diamid-dilaktons mit Cyclohexylamin das Grundgerüst nicht verändert.

Ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon konnte aus XVI und XVII nicht erhalten werden. Auch die übrigen, ausgehend vom Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) dargestellten Verbindungen reagieren unter den angewendeten Bedingungen nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin.

Zum Vergleich haben wir die Umsetzung des von D. SHEMIN u. M. HERBST (9) dargestellten Laktons der α-Hydroxy-α-N-acetamino-glutarsäure (IV, S. 2) mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin untersucht.



IV

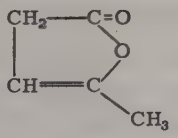
Nach 30 Min. war noch keine Reaktion festzustellen; nach 24 Stdn. waren 42% d. Th. des 2.4-Dinitrophenylhydrazons des α-Ketoglutarsäure-mono-äthylesters gebildet worden.

Verbindungen der Struktur XVI und XVII sind aber sicherlich schwerer spaltbar als die zum Vergleich untersuchte Verbindung IV. Am Kalottenmodell ist zu erkennen, daß in Verbindungen der Strukturen XVI und XVII die Säureamid-Gruppen abgeschirmt sind. Auch ist der Stickstoff in den acylierten áromatischen Aminen schwächer basisch als in der Verbindung IV. Beide Faktoren erschweren die Anlagerung eines die Spaltung katalysierenden Protons.

D. SHEMIN u. Mitarb. haben die Verbindung IV durch Erhitzen von α-Ketoglutarsäure mit Acetamid auf 70-75° erhalten. Um eine mit den Diamid-dilaktonen besser vergleichbare Verbindung zu erhalten, haben wir versucht, α-Ketoglutarsäure mit N-Acetyl-p-anisidin umzusetzen, jedoch erfolgte bei 80-90° keine Reaktion, und bei höherer Temperatur Zersetzung.

Eine acylierte Anilhydrat-Gruppe, in welcher der Stickstoff einen aromatischen Rest trägt, liegt auch in dem erwähnten Dioxo-piperazin-Derivat XII vor. Diese Verbindung reagiert nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin.

Das α-Angelica-lakton XVIII enthält wie das Diamid-dilakton XVII eine Enollakton-Gruppe, ist aber kein α-Ketosäure-Derivat. Es liefert unter den von uns angewendeten Bedingungen nicht das 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Lävulinsäure. Versetzt man das α-Angelica-lakton mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan und viel Methanol, so ist keine Stickstoffentwicklung zu beobachten (vgl. Th. WIELAND (19)).



XVIII

Als wir das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ XVI, um eine Spaltung zu erzwingen, mit konz. Salzsäure und Eisessig erhitzten, isolierten wir eine hochschmelzende Verbindung; aus der Mutterlauge wurde kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon erhalten. Die Versuchsbedingungen waren denen ähnlich, welchen α-Ketoglutarsäure bei der präparativen Darstellung ausgesetzt ist. Jedoch ist unter diesen Bedingungen Spaltung der Säureamid-Bindungen zu erwarten und z. B. die Möglichkeit zur Bildung von Chinolincarbonsäuren gegeben. Daher wird eine Untersuchung der hochschmelzenden Verbindung möglicherweise keine Aussage über die Konstitution der Vorstufen erlauben.

Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX) und der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX)

Behandelt man das Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI), den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) oder das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) mit Lauge, so werden Diamid-lakton-monocarbonsäuren isoliert, die sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung auflösen. Aus Äthanol erhält man eine leichter lösliche Säure (Zers. P. 214°) mit der Zusammensetzung $C_{24}H_{24}N_2O_9$. Die schwerer lösliche (Zers. P. 178°) enthält ein Mol Äthanol mehr und hat die Zusammensetzung $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$; sie läßt sich durch Erhitzen in die alkoholfreie Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ überführen.

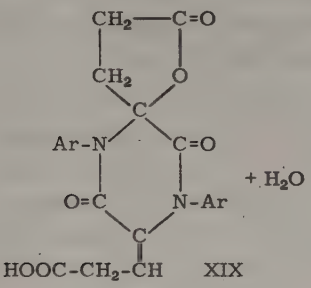
Bei der Titration der Säuren ist nur in der Hitze der Endpunkt gut zu erkennen; unter diesen Bedingungen werden zwei Äquivalente Lauge verbraucht. Bei Raumtemperatur wird mehr Lauge verbraucht, als einer Carboxyl-Gruppe entspricht.

Daß die Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ eine Monocarbonsäure ist, ergibt sich aus ihrer Umsetzung mit Diazomethan. Dabei wird ein Monomethylester der Zusammensetzung $C_{25}H_{24}N_2O_8$ erhalten. Der gleiche Ester entsteht auch aus der Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$, die somit beim Übergang in den Ester ein Mol Äthanol verliert. Der Ester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ hat das dieser Summenformel entsprechende Molekulargewicht. Bei der Titration verhält er sich wie eine einbasige Säure. Es wird also im Ester der Lakton-Ring wesentlich leichter geöffnet als in der zugrundeliegenden Diamid-lakton-monocarbonsäure.

Zum Vergleich haben wir das Lakton der α-Hydroxy-α-N-acetamino-glutarsäure (IV, S. 2) und dessen mit Diazomethan erhaltenen Methylester titriert. Die Säure verhält sich bei der Titration wie eine einbasige Säure; das Äquivalentgewicht wird etwas niedriger gefunden als berechnet. Der Methylester ver-

braucht bei Raumtemperatur etwa ein Äquivalent Lauge, aber langsamer als der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$.

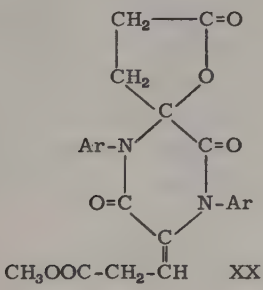
Aufgrund der Erfahrungen an der Brenztraubensäure konnte man damit rechnen, daß bei der Bildung der Monocarbonsäure - die nur bei der Behandlung ihrer Vorstufen mit Lauge erhalten wurde - Aldolkondensation eintritt. Jedoch scheidet diese Möglichkeit hier aus, da beim Erhitzen der Monocarbonsäure mit verd. Schwefelsäure in Alkohol das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ zurückgebildet wird. Beide Verbindungen müssen somit das gleiche Grundgerüst haben. Wir beschreiben die Konstitution der Monocarbonsäure durch die Strukturformel XIX:



XIX

Der aus der Diamid-lakton-monocarbonsäure gebildete Methylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ schmilzt um 4-5° tiefer als der Diamid-lakton-monomethylester, welcher aus dem Diamid-dilakton XVI erhalten wird. Im Mischschmelzpunkt zeigen die beiden auf verschiedenen Wegen erhaltenen Ester keine Depression; ihre IR-Spektren stimmen überein. Wir sind der Ansicht, daß die Ester identisch sind oder sich sehr nahe stehen.

Nach der Strukturformel XX hat der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ die gleiche Doppelbindung wie der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV). Der Diamid-lakton-monomethylester reagiert aber im Gegensatz zum Dimethylester nicht mit Brom.



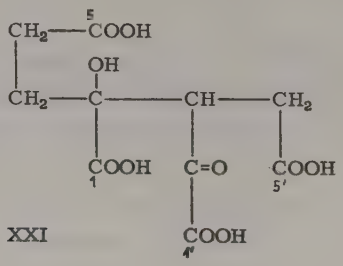
XX

Er wird durch verd. Säuren - unter Bedingungen, bei denen der Dimethylester in das Diamid-dilakton übergeht - nicht verseift. Dieses unterschiedliche Verhalten wird durch die gegebenen Strukturformeln nicht erklärt. Dieselbe Schwierigkeit tritt aber auch auf, wenn man die Ester und ihre Vorstufen vom Grundgerüst XXI (S. 16) ableitet. Eine mögliche Modifizierung der Strukturformel einer der Ester ist noch verfrüht, da das Versuchsmaterial zuvor ergänzt werden muß.

Die besprochenen Reaktionen haben ergeben, daß sich alle Verbindungen, die, vom Salz $C_{38}H_{48}N_4O_{13}$ ausgehend, erhalten wurden, vom gleichen Grundgerüst ableiten (vgl. S. 11 und S. 15; siehe Schema nach S. 53). Allerdings müssen einige der Strukturformeln - auch wenn das Grundgerüst sich als richtig erweist - wahrscheinlich etwas abgeändert werden.

Als Argument für die verwendeten Strukturformeln wurde angeführt, daß der Diamid-dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ bei der Bromierung eine Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ liefert (vgl. S. 9, 10). Möglicherweise aber ergibt sich später eine andere Erklärung für diesen Befund; es läßt sich nicht ausschließen, daß ein Diamid-dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$, dessen Konstitution sich vom Grundgerüst XXI ableitet, während der Bromierung in einer Reaktion zerfällt, zu der uns keine Parallele bekannt ist.

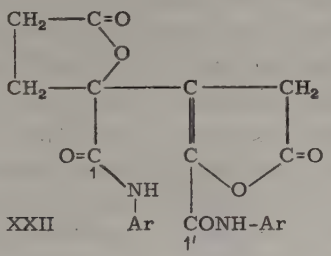
Wenn aber in den untersuchten Verbindungen die α-Ketoglutarsäure-Reste über C-C-Bindungen verknüpft sind, so muß die Aldolkondensation beim Übergang der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) in das Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) ablaufen. Die Strukturformeln wären dann vom Grundgerüst XXI abzuleiten:



XXI

Das vorhandene Versuchsmaterial ermöglicht auch für dieses Grundgerüst eine Aussage über die Anordnung der funktionellen Gruppen: der Diamid-dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ ergibt in fast theoretischer Ausbeute das Bromierungsprodukt $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$. Somit können jeweils nur zwei gleichartige Carboxyl-Gruppen zum Säureamid reagiert haben, d.h. die an den C-Atomen 1 und 1' bzw. die an 5 und 5'.

Eine Strukturformel, in der sich die Säureamid-Gruppen an den C-Atomen 5 und 5' befinden, scheidet auf jeden Fall aus, da sich von dieser aus sterischen Gründen das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ nicht ableiten läßt. Somit verbleibt von den Strukturformeln, die vom Grundgerüst XXI abgeleitet werden können, nur diejenige, in der sich die Säureamid-Gruppen an den C-Atomen 1 und 1' befinden. Das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ hätte dann die Konstitution XXII:



XXII

Jedoch läßt sich keine befriedigende Erklärung dafür geben, wie die Carboxyl-Gruppe am C-Atom 1 - unter den erwähnten sehr milden Bedingungen - in ein Säureamid übergegangen sein soll. Eine derartige Reaktion haben wir bei Umsetzungen der Brenztraubensäure mit primären, aromatischen Aminen nicht beobachtet.

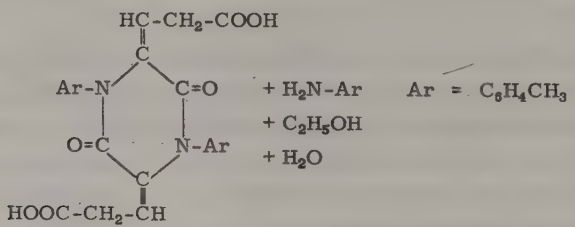
Es sei noch erwähnt, daß α-Ketoglutarsäure nach längerem Stehen in stark alkalischer Lösung bei Raumtemperatur fast quantitativ als 2.4-Dinitrophenylhydrazon zurückerhalten wird. Brenztraubensäure bildet unter diesen Bedingungen Kondensationsprodukte. Durch diese Befunde wird allerdings nicht ausgeschlossen, daß die α-Ketoglutarsäure in Gegenwart von primären Aminen - nach einem anderen Mechanismus (vgl. F. MÜLLER (4)) - Aldolkondensation eingeht. - Als Erklärung für die Beständigkeit der α-Ketoglutarsäure in alkalischer Lösung kann man annehmen, daß dem Anion der zweibasigen Säure nicht leicht eine dritte negative Ladung - die zur Einleitung der Kondensation erfor-

derlich wäre - aufgezwungen werden kann. Auch wäre denkbar, daß das Anion am C-Atom 5 der α-Ketoglutarsäure durch Ausbildung einer cyclotautomeren Form die Addition an die Carbonyl-Gruppe behindert.

Reaktionen von α-Ketoglutarsäure mit p-Toluidin und Anilin

Da bei Reaktionen in der Brenztraubensäure-Reihe mit primären, aromatischen Aminen der Reaktionsverlauf von der Art der verwendeten Base abhängt, haben wir auch kurz die Umsetzung von α-Ketoglutarsäure mit anderen aromatischen Aminen untersucht.

Läßt man p-Toluidin unter ähnlichen Bedingungen auf α-Ketoglutarsäure einwirken, wie sie beim p-Anisidin angewendet wurden, so wird erst aus der eingeengten Lösung ein Reaktionsprodukt erhalten. Es hat die Zusammensetzung $C_{33}H_{39}N_3O_8$ und enthält also auf zwei α-Ketoglutarsäure-Reste drei Mol Base und ein Mol Alkohol. Die Verbindung verliert beim Trocknen bei 100° den Alkohol nicht. Die Titration mit Lauge legt das Vorhandensein von zwei Carboxyl-Gruppen nahe. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung wurde kein Reaktionsprodukt erhalten. Mithin liegt in der Verbindung $C_{33}H_{39}N_3O_8$ nicht mehr das der Formel VII entsprechende erste Reaktionsprodukt mit α-Ketoglutarsäure vor. Wir nehmen in Analogie zur Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin an, daß in der Umsetzung mit p-Toluidin bei der längeren Reaktionsdauer gleich die stabilere - dem Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) entsprechende - Verbindung gebildet wird. Aufgrund der Reaktionen der Verbindung $C_{33}H_{39}N_3O_8$ und in Analogie zu den in der p-Anisidin-Reihe verwendeten Strukturformeln beschreiben wir die Verbindung $C_{33}H_{39}N_3O_8$ durch die Konstitutionsformel XXIII:



XXIII

Da die Verbindung $C_{33}H_{39}N_3O_8$ drei Mol Base enthält, so muß hier das Molekulargewicht mindestens dem angegebenen entsprechen. Dies ist insofern von Interesse, als wir in der p-Anisidin-Reihe das Molekulargewicht des entsprechenden Salzes (XI) nur aufgrund der Folgeprodukte verdoppelt hatten.

Behandelt man das Salz $C_{33}H_{39}N_3O_8$ mit Diazomethan, so geht es unter Verlust von einem Mol Base und des angenommenen Mols Alkohol in einen Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ über. Dessen Zusammensetzung und Verhalten entspricht dem in der p-Anisidin-Reihe untersuchten Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (XV).

Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ reagiert ebenfalls mit Brom. Dabei wurde unter Entwicklung von Bromwasserstoff eine Verbindung $C_{26}H_{25}BrN_2O_6 \cdot H_2O$ erhalten, welche das Molekulargewicht des Dimethylesters $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ bestätigt.

Das p-Toluidin-Salz $C_{33}H_{39}N_3O_8$ (XXIII) läßt sich mit Lauge unter analogen Bedingungen wie das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI) in eine Diamid-lakton-monocarbonsäure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ überführen.

Mit Diazomethan geht die Säure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ in einen Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_6$ über. Es ist daher anzunehmen, daß die Konstitution der Säure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ der Konstitution der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX) und die des Esters $C_{25}H_{24}N_2O_6$ der Konstitution des Diamid-lakton-monomethylesters $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX) entspricht.

Mit Anilin bildet α-Ketoglutarsäure unter den gleichen Bedingungen, unter denen die Reaktionen mit p-Toluidin ausgeführt wurden, ein Salz der Summenformel $C_{30}H_{33}N_3O_8$. Die Zusammensetzung und das Verhalten des Anilin-Salzes $C_{30}H_{33}N_3O_8$ sind denen des p-Toluidin-Salzes $C_{33}H_{39}N_3O_8$ (XXIII) analog.

Mit Diazomethan reagiert das Anilin-Salz unter Abspaltung von einem Mol Anilin und einem Mol Äthanol zu einem Dimethylester der Summenformel $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$. Dieser Ester reagiert mit Brom unter Entwicklung von Bromwasserstoff zu einer Verbindung $C_{24}H_{20}Br_2N_2O_6$ bzw. $C_{24}H_{20}Br_2N_2O_6 \cdot H_2O$.

Die bei den Reaktionsprodukten von α-Ketoglutarsäure mit p-Toluidin bzw. Anilin beobachteten Reaktionen scheinen - soweit wir bis jetzt sehen können - den in der p-Anisidin-Reihe beobachteten zu entsprechen.

Die Untersuchungen der Reaktionen von α-Ketoglutarsäure mit primären, aromatischen Aminen haben eine Reihe von Fragen aufgeworfen.

Als Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist vor allem bemerkenswert, daß bei Umsetzungen der α-Ketoglutarsäure mit primären, aromatischen Aminen - im Unterschied zu entsprechenden Reaktionen der Brenztraubensäure - Säureamid-Gruppen gebildet werden; sie befinden sich entgegen der ursprünglichen Annahme an der zur Carbonylfunktion benachbarten Carboxyl-Gruppe. Wir haben diese Besonderheit dadurch zu erklären versucht, daß ein cyclisches Diamid gebildet wird, eine Reaktion, welche eine Anordnung der funktionellen Gruppen, wie sie in der α-Ketoglutarsäure gegeben ist, zur Voraussetzung hat.

EXPERIMENTELLER TEIL

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Anisidin

1. Das Anilhydrat-lakton $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII)

Die Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) vom Zers. P. 91° wurde nach O. BALCKE durch Reaktion von 1 Mol α-Ketoglutarsäure mit 3 Mol p-Anisidin in Äthanol bei -15° oder bei Raumtemp. dargestellt. Die Ausbeuten waren die gleichen, wie sie O. BALCKE angibt (etwa 80% d. Th.).

1.1 Umsetzung mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin

Eine Lösung von 2.0 g VII vom Zers. P. 91° in 100 ccm Äthanol (96proz.) wurde mit 20 ccm einer alkoholisch-schwefelsauren 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung +) versetzt. Es schied sich kein Niederschlag ab; die Lösung wurde in drei Teile geteilt.

Ein Teil der Lösung wurde nach einigen Minuten mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt. Aus der trüben Lösung schied sich alsbald ein tiefgelber, körniger Niederschlag vom Zers. P. 213-216° ++) ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser schmilzt das 2.4-Dinitrophenylhydrazon bei 216-217° (u. Zers.). Der Mischschmp. mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon der α-Ketoglutarsäure zeigte keine Depression.

Ein zweiter Teil der Lösung wurde erst nach 48 Stdn. mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt und das ausgefallene 2.4-Dinitrophenylhydrazon mehrmals aus Äthanol-Wasser umkristallisiert. Die stark verfilzten, feinen, gelben Nadeln schmelzen bei 148-149° (u. Zers.). Die Substanz löst sich nicht in Natriumcarbonat-Lösung.

2.890 mg Substanz, 4.630 mg CO_2, 1.190 mg H_2O
2.569 mg Substanz, 0.374 ccm N_2, (24°, 721 Torr)

$C_{13}H_{14}N_4O_8$ (354.3)	Ber.	C 44.06	H 3.99	N 15.81
	Gef.	C 43.72	H 4.61	N 15.87

+) In diesem und in den folgenden Versuchen wurde eine Reagenz-Lösung nach SHRINER (20) benutzt.

++) Alle in dieser Arbeit angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem Mikro-Schmelzpunktapparat nach Kofler gemacht und sind unkorrigiert.

Methoxyl-Bestimmung:

4.711 mg Substanz, 4.06 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OC_2H_5$ 12.72

Gef. 12.95

Das in Äther suspendierte 2.4-Dinitrophenylhydrazon vom Zers. P. 148-149° wurde mit einer äther. Lösung von Diazomethan umgesetzt. Bei der lebhaften Reaktion schieden sich grünlichgelbe Flocken ab. Die äther. Lösung wurde eingeengt, und das Rohprodukt mehrmals aus Äthanol (96proz.) umkristallisiert. Die feinen, strahlig angeordneten, gelben Nadeln schmolzen bei 122° (unscharf) und waren in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unlöslich.

+)

3.485 mg Substanz, 5.770 mg CO_2, 1.410 mg H_2O

3.006 mg Substanz, 0.455 ccm N_2, (25°, 723 Torr)

$C_{14}H_{16}N_4O_8$ (368.3)	Ber.	C 45.65	H 4.38	N 15.21
	Gef.	C 45.18	H 4.53	N 16.49

Der dritte Teil der Reaktionslösung stand 14 Tage bei Raumtemperatur. Das aus dieser Lösung erhaltene 2.4-Dinitrophenylhydrazon kristallisiert aus Äthanol-Wasser in gelben, sehr feinen, sternförmig angeordneten Nadeln vom Schmp. 89°. Der Mischschmp. mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketoglutarsäure-diäthylesters (Schmp. 89°) ergab keine Depression. Die IR-Spektren sind identisch.

3.570 mg Substanz, 6.130 mg CO_2, 1.560 mg H_2O

3.712 mg Substanz, 0.499 ccm N_2, (25°, 723 Torr)

$C_{15}H_{18}N_4O_8$ (382.3)	Ber.	C 47.12	H 4.75	N 14.66
	Gef.	C 46.86	H 4.89	N 14.65

Aus dem Filtrat fiel bei erneuter Zugabe von Wasser noch eine geringe Menge des 2.4-Dinitrophenylhydrazons vom Zers. P. 148-149° aus.

2. Das p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI)

O. BALCKE hatte XI vom Zers. P. 163° durch kurzes Erhitzen der Verbindung $C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII) vom Zers. P. 91° in Äthanol erhalten. Die Nacharbeitung der Vorschrift ergab die gleichen Ausbeuten (etwa 45% d. Th.).

+) Wenn nichts anderes vermerkt ist, wurden die Analysen-Substanzen bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

VII lagert sich in XI schon unter milderen Bedingungen um, als O. BALCKE angegeben hatte:

0.60 g VII wurden in 25 ccm Äthanol suspendiert, wobei nur ein geringer Teil in Lösung ging. Das schwach bräunlich gefärbte Produkt hatte nach 14täg. Stehen bei Raumtemperatur einen Zers. P. von 163°. Der Mischschmp. mit der durch Erhitzen in Äthanol erhaltenen Verbindung $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ ergab keine Depression. Die Ausbeute bei der Umlagerung bei Raumtemperatur war die gleiche, wie sie O. BALCKE beim Erhitzen in Äthanol erhalten hatte.

Auch wenn man VII bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt aufbewahrt, geht es in ungefähr acht Wochen in die höher schmelzende Verbindung XI über. Der Mischschmp. mit der Verbindung $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ ergab keine Depression.

2.1 Umsetzung von XI mit Phenylhydrazin

1.0 g (1.3 mMol) XI wurden in 15 ccm Äthanol (99proz.) suspendiert und mit 2 ccm Phenylhydrazin unter Rückflußkühlung 1 Stde. erhitzt. Dabei ging die Substanz in Lösung. Aus der orange gefärbten Lösung schied sich beim Stehen bei 0° ein bräunlicher Niederschlag ab (Roh-Schmp. 132° u. Zers., 0.55 g).

Das Produkt ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, und schwer löslich in Äther.

Da es nicht umkristallisiert werden konnte, wurde das Rohprodukt nach wiederholtem Digerieren mit Äther zur Analyse gebracht.

3.038 mg Substanz, 6.840 mg CO_2, 1.620 mg H_2O
3.332 mg Substanz, 0.380 ccm N_2, (25°, 709 Torr)

$C_{36}H_{40}N_6O_9$ (700.8)	Ber.	C 61.70	H 5.76	N 12.00
	Gef.	C 61.44	H 5.97	N 12.19

Bei der Umsetzung des Phenylhydrazin-Salzes mit einer äther. Lösung von Diazomethan wurde der unter 3.2a beschriebene Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ vom Schmp. 163° erhalten.

2.2 Umsetzung von XI mit Cyclohexylamin

Zu einer Lösung von 1.50 g (2 mMol) XI in 135 ccm Äthanol (99proz.) wurde eine Lösung von 0.43 g (4.3 mMol) Cyclohexylamin in 10 ccm Äthanol (99proz.) gegeben. Das Gemisch stand 20 Stdn. bei Raumtemp. und dann 24 Stdn. bei 0°.

Dabei schied sich ein teils flockiger, teils kristalliner, farbloser Niederschlag ab, der beim Trocknen zementartig zusammenbuk. Das Rohprodukt wog mit den aus der eingeengten Mutterlauge abgetrennten Anteilen 1.20 g. Die Substanz wurde wiederholt in heißem Äthanol (99proz.) gelöst und aus der abgekühlten Lösung durch Zusatz von Äther wieder ausgefällt. Das Produkt schied sich flockig ab und schmilzt bei 197° (u. Zers.).

Es ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, und schwer in Aceton, Essigester, Benzol, Äther und Petroläther.

3.421 mg Substanz, 7.801 mg CO_2, 2.310 mg H_2O
3.050 mg Substanz, 0.223 ccm N_2, (24°, 720 Torr)

$C_{36}H_{52}N_4O_{10}$ (700.8)	Ber.	C 61.70	H 7.48	N 7.99
	Gef.	C 62.23	H 7.55	N 8.00

Wenn man die Lösung von p-Anisidin-Salz und Cyclohexylamin in Äthanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, erhält man ebenfalls das Salz $C_{36}H_{52}N_4O_{10}$ vom Zers.P. 197°.

Das Salz $C_{36}H_{52}N_4O_{10}$ liefert mit Diazomethan den Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ vom Schmp. 163° (vgl. 3.2a).

3. Die Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV) und die Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV) und $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$

3.1 Darstellung der Säure XIV aus XI

1.00 g (1.3 mMol) XI wurde bei Raumtemp. unter Rühren in 60 ccm Methanol-Schwefelsäure (1 T. Methanol + 1 T. 2n Schwefelsäure) eingetragen. Nachdem die Substanz innerhalb einer Minute in Lösung gegangen war, schied sich allmählich ein farbloses, kristallines Produkt ab. Nach zweistdg. Rühren wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Roh-Schmp. etwa 203°. Wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen Plättchen bei 204-205° (u. Zers.) (0.48 g, 76% d.Th.).

Die Säure löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung; sie ist unlöslich in 2n Schwefelsäure.

Sie löst sich ziemlich leicht in Methanol, in der Hitze auch in Äthanol und Aceton; sie ist schwer löslich in Wasser, Chloroform, Essigester, Benzol und Äther.

Die Säure entfärbt Brom-Chloroform-Lösung nicht. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung konnte kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei Raumtemp. im HV zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2.635 mg Substanz, 5.742 mg CO_2, 1.217 mg H_2O
3.144 mg Substanz, 0.152 ccm N_2, (25.6°, 759 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5) Ber. C 59.49 H 5.00 N 5.78
Gef. C 59.46 H 5.17 N 5.52

Methoxyl-Bestimmung:
3.965 mg Substanz, 5.27 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 12.81
Gef. 13.76

Titration:
22.1 mg Substanz, 0.90 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 246
In der Hitze wurde keine weitere Lauge verbraucht.

Die Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 204-205° reagiert in äther. Suspension nach Zugabe von Methanol lebhaft mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan. Der gebildete Ester kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 163° und ist aufgrund des Mischschmp. identisch mit dem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ vom Schmp. 163°, der nach 3.2a erhalten wurde.

Als wir ein p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$, das einige Monate gelagert hatte, unter den gleichen Bedingungen wie oben angegeben mit Methanol-Schwefelsäure behandelten, wurde die unten besprochene Diamid-lakton-monocarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 214° erhalten. Sie wurde zusätzlich durch Überführung in den Monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ vom Schmp. 194° (5.2) identifiziert.

Um festzustellen, ob die Diamid-dicarbonsäure durch Säuren gespalten werden kann, wurden 0.20 g der Verbindung in 3 ccm konz. Salzsäure und 4 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. (Unter diesen Bedingungen wird α-Ketoglutarsäure nicht verändert.) Die Substanz ging nicht erkennbar in Lösung. Es wurden farblose, schmale Balken vom Schmp. 168° (u. Zers.) erhalten. Nach Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmelzen die quadratischen Platten bei 227-230°. (0.12 g)

Das Rohprodukt vom Zers. P. 168° wie das Produkt vom Zers. P. 227-230° lösen sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung.

Das Produkt vom Zers. P. 227-230° reagiert lebhaft mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan. Der gebildete Ester war mit dem Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ vom Schmp. 194° (5.2) identisch.

3.2a Darstellung des Dimethylesters (XV)

Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ vom Schmp. 153° wurde nach O. BALCKE durch Umsetzung von XI mit Diazomethan dargestellt (Ausbeute etwa 90% d. Th.). Die farblosen, sehr feinen, stark verfilzenden Nadeln schmolzen nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol bei 153° (o. Zers.).
Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast:
15.7 mg Substanz, 148.1 mg Campher; K = 40, Δt = 8.7°C;
Molekulargewicht: 488

Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ wurde in einigen Fällen mit einem Mol Kristallwasser erhalten. Die Bedingungen, unter denen Wasser angelagert wird, haben wir nicht genau ermittelt. In einem Versuch wurde der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ vom Schmp. 153° wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Er ging dabei in den wasserhaltigen Ester vom Schmp. 163° über.

Der Dimethylester vom Schmp. 162-163° kristallisiert in farblosen, dünnen oder kräftigen Nadeln oder in kurzen sechseckigen Säulen.

Der Ester löst sich leicht in Aceton, Chloroform, Essigester und Benzol, in der Hitze auch in Methanol und Äthanol; er ist schwer löslich in Wasser, 2n Schwefelsäure und Äther.

4.181 mg Substanz, 9.367 mg CO_2, 2.150 mg H_2O
7.606 mg Substanz, 0.381 ccm N_2, (24°, 718 Torr)

$C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (512.5)	Ber.	C 60.93	H 5.50	N 5.46
	Gef.	C 61.14	H 5.75	N 5.44

Der Ester vom Schmp. 162-163° zeigte im Mischschmp. mit dem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$ vom Schmp. 153° keine Depression.

Ein bei Raumtemp. bis zur Gewichtskonstanz getrockneter Ester vom Schmp. 162-163° zeigte beim Trocknen bei 100° im HV nur einen Gewichtsverlust von 0.29%:

3.042 mg getrocknete Substanz, 6.785 mg CO_2, 1.432 mg H_2O

$C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (512.5) Ber. C 60.93 H 5.50
Gef. C 60.87 H 5.27

Auch bei der Umsetzung des Cyclohexylamin-Salzes $C_{36}H_{52}N_4O_{10}$ (S. 23) mit Diazomethan fiel der wasserreichere Ester an:

Das Cyclohexylamin-Salz $C_{36}H_{52}N_4O_{10}$ wurde in ätherischer Suspension nach Zugabe von etwas Methanol mit einer äther. Lösung von Diazomethan versetzt. Während das Salz langsam in Lösung ging, schied sich der Ester grobkristallin ab. (Ausbeute 76% d.Th.) Der Rohschmp. lag bei 161° und stieg nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) auf 163° (o. Zers.).

3.738 mg Substanz, 8.382 mg CO_2, 1.890 mg H_2O
4.390 mg Substanz, 0.231 ccm N_2, (25°, 706 Torr)

$C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (512.5) Ber. C 60.93 H 5.50 N 5.46
Gef. C 61.19 H 5.66 N 5.60

Methoxyl-Bestimmung:
5.138 mg Substanz, 12.08 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 4 $-OCH_3$ 24.23
Gef. 24.32

Molekulargewichtsbestimmungen nach K. Rast ergaben Werte um 500; eine Zersetzung der Substanz im geschmolzenen Campher konnte nicht beobachtet werden.

Die Dimethylester vom Schmp. 153° und 163° entfärben Brom-Chloroform-Lösung.

In einem Versuch, XV in Methanol in Gegenwart von Platinoxyd bei Raumtemperatur zu hydrieren, wurde das Ausgangsmaterial quantitativ zurückerhalten.

XV verbraucht in Eisessig/2n Schwefelsäure bei Raumtemp. rasch Kaliumpermanganat. Nach Zugabe von etwa 16 Oxydationsäquivalenten ist ein Endpunkt zu erkennen. In dieser Reaktion werden etwa 4 Mol Kohlendioxyd gebildet. Ein Oxydationsprodukt konnte nicht isoliert werden.

Es wurde versucht, XV $\cdot H_2O$, gelöst in Essigester, bei -50 bis -60° zu ozonisieren. Nach Aufnahme der für zwei Doppelbindungen berechneten Menge Ozon war kein Endpunkt zu erkennen. Bei der Aufarbeitung wurden nur braune Schmieren erhalten.

XV wird beim Erhitzen mit Cyclohexylamin in alkoholischer Lösung nicht verändert.

Verseift man XV mit Lauge, so wird nicht die zugrunde liegende Diamid-dicarbonsäure erhalten:

0.30 g XV wurden in 10 ccm Methanol und 15 ccm 2n Natronlauge eingetragen. Innerhalb von 24 Stdn. ging die Substanz in Lösung. Darauf wurde die gelbe Lösung mit 2n Schwefelsäure angesäuert und bei Raumtemp. im Vak. eingeengt. Es fiel ein farbloses Produkt aus, das, aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, bei 177° (u. Zers.) schmolz. Der Mischschmp. mit der Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ vom Zers.P. 178° ergab keine Depression.

3.2b Reaktionen des Dimethylesters (XV) mit Brom

1.00 g (2 mMol) XV (Schmp. 153°) in 15 ccm Chloroform wurde portionsweise mit 0.65 g (4 mMol) Brom in 5 ccm Chloroform versetzt. Es entwickelte sich Bromwasserstoff, und die Lösung wurde allmählich orange. Nach einigen Stunden wurde das Lösungsmittel bei Raumtemp. abgedunstet. Es blieb ein tiefgelbes Öl zurück, das über Nacht zu einem bräunlichen Kristallisat erstarrte (1.47 g). Aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen, stäbchenförmigen Kristalle bei 179° (o. Zers.) (1.17 g, 94% d.Th.).

Die Substanz löst sich leicht in Chloroform, Aceton und Essigester, etwas auch in Benzol. In der Hitze ist sie leicht löslich in Methanol, Äthanol und Benzol, sie ist schwer löslich in Äther und Petroläther. Sie löst sich nicht in Wasser, 2n Natronlauge und 2n Schwefelsäure.

Die Verbindung reagiert nicht mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin. Mit Silbernitrat-Lösung gibt sie in wäßrig-alkoholischer Lösung keine Fällung.

3.380 mg Substanz, 6.304 mg CO_2, 1.390 mg H_2O
3.305 mg Substanz, 6.180 mg CO_2, 1.420 mg H_2O
4.239 mg Substanz, 0.179 ccm N_2, (24°, 718 Torr)
3.190 mg Substanz, 0.137 ccm N_2, (24°, 725 Torr)

$C_{39}H_{37}Br_2N_3O_{13}$ (915.5)	Ber.	C 51.16	H 4.08	N 4.59
$C_{39}H_{39}Br_2N_3O_{13}$ (917.6)	Ber.	C 51.04	H 4.28	N 4.58
	Gef.	C 50.90	H 4.60	N 4.58
		51.03	4.81	4.70

Brom-Bestimmung:
3.139 mg Substanz, 0.675 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 2 Br 17.40 (Mol.-Gew. 917.6)
Gef. 17.18

Methoxyl-Bestimmung:
4.544 mg Substanz, 8.77 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 6 $-OCH_3$ 20.29 (Mol.-Gew. 917.6)
Gef. 19.96

Mikro-Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast:
0.487 mg Substanz, 5.700 mg Campher; K = 40, $\Delta t = 3.4^0C$;
Molekulargewicht: 1010

Mikro-Aktivwasserstoff-Bestimmung:
3.440 mg Substanz hatten bei 80^0 nach 2 Stdn. keine Gewichtsabnahme im HV.
3.440 mg Substanz, gelöst in 1.00 ccm Anisol;
bei 740 Torr und 27.0^0: 0.42 ccm CH_4; 0.488 % H^+;
nach 10 Min. bei 90^0: kein H^+.

Erhitzt man 0.20 g der Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ mit 20 ccm 2n methanolischer Natronlauge 1 Stde. zum Sieden, so sind in der Lösung keine Bromid-Ionen nachzuweisen.

Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ liefert bei der Umsetzung mit Brom ebenfalls ein Bromierungsprodukt mit dem Schmp. 179^0. Der Mischschmp. mit dem oben beschriebenen Produkt zeigte keine Depression.

In einigen Ansätzen, die praktisch ebenso durchgeführt waren wie die vorstehend beschriebene Bromierung, wurde nicht die Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$ erhalten, sondern ein Bromierungsprodukt vom Schmp. 189^0 oder vom Schmp. 205^0.

Das Bromierungsprodukt vom Schmp. 189^0 kristallisiert in farblosen Balken; die Löslichkeiten sind etwa die gleichen wie die der Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$.

2.985 mg Substanz, 5.750 mg CO_2, 1.270 mg H_2O
3.178 mg Substanz, 0.137 ccm N_2, (23^0, 722 Torr)

$C_{26}H_{25}BrN_2O_8 \cdot H_2O$ (591.4)	Ber.	C 52.80	H 4.61	N 4.74
	Gef.	C 52.57	H 4.76	N 4.72

Brom-Bestimmung:
3.293 mg Substanz, 0.569 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 1 Br 13.52
Gef. 13.81

Nach dem Erhitzen mit methanolischer Natronlauge konnten keine Bromid-Ionen nachgewiesen werden.

Methoxyl-Bestimmung:
4.885 mg Substanz, 9.87 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 4 $-OCH_3$ 20.99
Gef. 20.90

Das in farblosen Rauten kristallisierende Bromierungsprodukt vom Schmp. 205° hat ähnliche Löslichkeiten wie die Verbindung $C_{39}H_{37-39}Br_2N_3O_{13}$.

3.498 mg Substanz, 5.973 mg CO_2, 1.290 mg H_2O
3.831 mg Substanz, 0.145 ccm N_2, (23°, 720 Torr)

$C_{26}H_{24}Br_2N_2O_8 \cdot H_2O$ (670.3) Ber. C 46.59 H 3.91 N 4.18
Gef. C 46.60 H 4.13 N 4.14

Brom-Bestimmung:
4.889 mg Substanz, 1.472 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 2 Br 23.85
Gef. 24.05

Nach dem Erhitzen mit methanolischer Natronlauge konnten keine Bromid-Ionen nachgewiesen werden.

Methoxyl-Bestimmung:
5.292 mg Substanz, 9.55 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 4 $-OCH_3$ 18.52
Gef. 18.66

4. Die Diamid-dilaktone $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI) und $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII)

4.1 Darstellungen des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI)

4.1a aus dem p-Anisidin-Salz $C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI)

1.00 g (1.3 mMol) XI wurde mit 60 ccm Methanol-Schwefelsäure (1 T. Methanol + 1 T. 2n Schwefelsäure) 30 Min. unter Rückflußkühlung zum Sieden er-

hitzt. Beim Abkühlen schied sich ein farbloses Kristallisat aus. Die kurzen Nadeln schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (1 T. 96proz. + 2 T. 99proz.) bei 157-161° (u. Zers.) (0.62 g, 98% d. Th.).

Die Verbindung löst sich in der Hitze leicht in Methanol, Äthanol und Aceton, etwas auch in Essigester; sie ist schwer löslich in Wasser, Chloroform, Benzol und Äther.

Die Verbindung löst sich in 2n Natronlauge; sie ist unlöslich in 2n Schwefelsäure und Natriumcarbonat-Lösung. - Sie reagiert erst nach Zugabe von viel Methanol mit Diazomethan.

Die Substanz entfärbt Brom-Chloroform-Lösung nicht. Sie gibt keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin konnte kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei Raumtemp. im HV zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2.896 mg Substanz, 6.334 mg CO_2, 1.353 mg H_2O
3.028 mg Substanz, 0.152 ccm N_2, (24.6°, 759 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5)	Ber.	C 59.49	H 5.00	N 5.78
	Gef.	C 59.68	H 5.24	N 5.73

Methoxyl-Bestimmung:
3.856 mg Substanz, 5.81 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 12.81
Gef. 15.60

In einer zweiten Bestimmung wurde etwa der gleiche Methoxyl-Wert gefunden. Die Analyse muß mit einer bei 100° getrockneten Substanz wiederholt werden.

Titration:
43.9 mg Substanz, 0.84 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 523
39.2 mg Substanz, 5.00 ccm n/10 Natronlauge vorgelegt bei 80°
Für die Rücktitr.: 3.34 ccm n/10 Salzsäure (Phenolphthalein)
Verbrauch n/10 Natronlauge: 1.66 ccm
Äquivalentgewicht: 236

4.1b aus der Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV)

0.20 g (0.41 mMol) XIV wurden in 12 ccm Methanol/2n Schwefelsäure (2:1) 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Während die groben Kristalle der Dicarbonsäure in Lösung gingen, schied sich ein farbloser, feinkristalliner Niederschlag ab. Es wurden kurze Nadeln vom Roh-Schmp. 157-169° erhalten (0.18 g, 90% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (1 T. 96proz. + 2 T. 99proz.) lag der Schmp. der einheitlichen, kurzen Nadeln bei 157-161° (u. Zers.). (Bei einer Umkristallisation der Verbindung aus Äthanol (99proz.) wurden gut ausgebildete Rechtecke vom Zers. P. 150-152° erhalten, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem oben angegebenen Gemisch wieder in die kurzen Nadeln vom Zers. P. 157-161° übergingen. Mit Diazomethan reagiert die in Rechtecken kristallisierende Substanz vom Zers. P. 150-152° erst nach Zugabe von viel Methanol.)

Die Verbindung vom Zers. P. 157-161° löst sich nicht in Natriumcarbonat-Lösung.

Zur Analyse wurde die Substanz bei 20° im HV bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2.699 mg Substanz, 5.959 mg CO_2, 1.200 mg H_2O
1.016 mg Substanz, 0.047 ccm N_2, (26.7°, 742 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5)	Ber.	C 59.49	H 5.00	N 5.78
	Gef.	C 60.26	H 4.97	N 5.14

Wenn man die Verbindung vom Zers. P. 157-161° bei 100° im HV zur Gewichtskonstanz trocknet, verliert sie ein Mol Wasser.

2.621 mg Substanz, 5.950 mg CO_2, 1.156 mg H_2O
2.082 mg Substanz, 0.105 ccm N_2, (25.5°, 742 Torr)

$C_{24}H_{22}N_2O_8$ (466.4)	Ber.	C 61.80	H 4.76	N 6.01
	Gef.	C 61.95	H 4.94	N 5.63

4.1c aus dem Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$ (XV·H_2O)

0.40 g (0.78 mMol) XV·H_2O wurden mit einem Gemisch von 20 ccm Methanol und 10 ccm 2n Schwefelsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schieden sich aus der klaren Lösung farblose Nadeln vom Schmp. 160-161° (u. Zers., 0.28 g, 74% d. Th.) ab.

Die Verbindung löst sich nicht in Natriumcarbonat-Lösung. Sie reagiert mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan nach Zugabe von Methanol zum Monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ vom Schmp. 197-198°. Sie gibt im Mischschmp. mit dem Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 161° keine Depression.

4.2 Darstellung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) aus der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX)

0.10 g (0.21 mMol) XIX wurden in einem Gemisch von 16 ccm Methanol und 8 ccm 2n Schwefelsäure 120 Min. unter Rückfluß erhitzt. Aus der heiß filtrierten Lösung schieden sich beim Abkühlen gut ausgebildete Nadeln vom Schmp. 159-169° (u. Zers.) ab. Diese wurden mit Äthanol (96proz.)/Äther gewaschen und ohne Umkristallisieren zur Analyse gegeben. Die Verbindung vom Zers. P. 159-169° löst sich nicht in Natriumcarbonat-Lösung.

Zur Analyse wurde die Verbindung bei 100° im HV bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1.518 mg Substanz, 3.434 mg CO_2, 0.679 mg H_2O
1.464 mg Substanz, 0.069 ccm N_2, (26.1°, 742 Torr)

$C_{24}H_{22}N_2O_8$ (466.4)	Ber.	C 61.80	H 4.76	N 6.01
	Gef.	C 61.74	H 5.00	N 5.25

Methoxyl-Bestimmung:
3.274 mg Substanz, 5.16 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 13.31
Gef. 16.31 (vgl. Methoxyl-Bestimmung unter 4.1a)

4.3 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) in das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI)

Kristallisiert man das nach 4.2 erhaltene Rohprodukt vom Zers. P. 159-169° mehrfach aus Äthanol (1 T. 96proz. + 2 T. 99proz.) um, so erhält man gut ausgebildete, kurze Nadeln vom Schmp. 157-161° (u. Zers.), die im Gemisch mit dem nach 4.1a dargestellten Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ keine Depression gaben.

2.918 mg Substanz, 6.436 mg CO_2, 1.331 mg H_2O
3.106 mg Substanz, 0.153 ccm N_2, (25.8°, 750 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5)	Ber.	C 59.49	H 5.00	N 5.78
	Gef.	C 60.19	H 5.11	N 5.55

4.4 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI) in den Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX)

0.50 g (1.03 mMol) XVI vom Zers. P. 161° wurden in einigen ccm Methanol suspendiert und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt. Nach Beendigung der trägen Reaktion und nach Abziehen der Lösungsmittel wurde ein farbloses Kristallisat erhalten (0.44 g, 92% d. Th.). Mehrmals aus Äthanol (96proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen Plättchen und Rhomben bei 198-199° (o. Zers.).

Zur Analyse wurde die Verbindung bei Raumtemp. im HV bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2.414 mg Substanz, 5.563 mg CO_2, 1.101 mg H_2O
3.056 mg Substanz, 0.154 ccm N_2, (24.9°, 758 Torr)

$C_{25}H_{24}N_2O_8$ (480.5)	Ber.	C 62.49	H 5.03	N 5.83
	Gef.	C 62.89	H 5.11	N 5.76

Methoxyl-Bestimmung:
3.508 mg Substanz, 6.65 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 3 $-OCH_3$ 19.38
Gef. 19.61

Titration:
43.7 mg Substanz, 0.92 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 475
Der Ester verbraucht in der Hitze keine weitere Lauge.

Der auf diesem Weg erhaltene Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ schmilzt um 5° höher als der nach 5.2 dargestellte (Schmp. 194°). Die Ester zeigen im Mischschmp. keine Depression. Auch die Löslichkeiten und das Verhalten der Ester unterscheiden sich nicht. Die IR-Spektren sind identisch.

4.5 Überführung des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) in die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX)

0.40 g (0.86 mMol) des Diamid-dilaktons vom Zers. P. 169° wurden in 30 ccm n/10 Natronlauge gelöst. Nach 40stdg. Stehen fiel aus der gelben Lösung beim Ansäuern mit 2n Schwefelsäure ein farbloser Niederschlag aus. Nach dem

Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) lag der Zers. P. bei 177° (0.3 g, 65% d. Th.). Ein Mischschmp. mit der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ vom Zers. P. 178° (5.1) zeigte keine Depression.

4.6 Reaktion des Diamid-dilaktons $C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII) mit Cyclohexylamin

Eine Lösung von 1.00 g (2.1 mMol) XVII in 50 ccm Äthanol (99proz.) wurde mit einer Lösung von 0.24 g (2.4 mMol) Cyclohexylamin in 5 ccm Äthanol (99proz.) 10 Min. in einem offenen Kolben zum Sieden erhitzt. Nach längerem Stehen bei 0° schied sich ein feinkristalliner, farbloser Niederschlag ab (0.87 g, 73% d. Th.). Er wurde zur Reinigung mehrmals aus Äthanol (99proz.) mit Äther umgefällt. Das farblose Produkt schmolz bei 191° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, schwer löslich in Aceton, Benzol, Chloroform, Essigester und Äther. - Die Verbindung löst sich in 2n Natronlauge, wobei Geruch nach Cyclohexylamin auftritt.

3.160 mg Substanz, 7.390 mg CO_2, 1.900 mg H_2O
2.120 mg Substanz, 0.145 ccm N_2, (24°, 721 Torr)

$C_{30}H_{35}N_3O_8$ (565.6)	Ber.	C 63.71	H 6.23	N 7.43
	Gef.	C 63.82	H 6.73	N 7.45

Titration:
105.2 mg Substanz, 1.83 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 576
+ 2.73 ccm n/10 Natronlauge bei 90°
Äquivalentgewicht: 230

Erhöht man die Konzentration an Cyclohexylamin im obigen Ansatz auf das Dreifache, so erhält man ebenfalls das Salz.

Es wurde versucht, das Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$ unter den oben beschriebenen Bedingungen mit p-Toluidin umzusetzen. Dabei wurde das Ausgangsmaterial praktisch vollständig zurückerhalten.

Die Cyclohexylamin-Verbindung $C_{30}H_{35}N_3O_8$ ist ein Salz der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$:

Versetzt man eine wäßrige Lösung der Verbindung $C_{30}H_{35}N_3O_8$ mit 2n Schwefelsäure, so fällt eine Verbindung vom Zers. P. 177° aus, die im Mischschmp. mit der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ (5.1) keine Depression gibt.

Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ vom Zers. P. 178°, gelöst in Äthanol (99proz.), ergibt mit Cyclohexylamin bei Raumtemp. wieder das Cyclohexylamin-Salz $C_{30}H_{35}N_3O_8$ vom Zers. P. 191°.

Mit Diazomethan reagiert das Cyclohexylamin-Salz $C_{30}H_{35}N_3O_8$ nach Zugabe von Methanol zum Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ vom Schmp. 194°.

4.7 Einwirkung von konz. Salzsäure/Eisessig auf das Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI)

0.10 g (0.21 mMol) XVI wurden mit 5 ccm Eisessig und 4 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die klare, blaßgelbe Lösung wurde im Vak. eingeengt. Beim Verreiben des gelben, größtenteils öligen Rückstandes mit Äther wurden 0.09 g eines kristallinischen Produktes erhalten. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die farblosen Balken bei etwa 255-265°.

Die Verbindung ist in Wasser und in 2n Salzsäure nicht löslich; sie löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Sie gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung keine Farbreaktion und liefert kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

3.936 mg Substanz, 9.258 mg CO_2, 1.839 mg H_2O
3.347 mg Substanz, 0.200 ccm N_2, (25°, 735 Torr)

$C_{22}H_{22}N_2O_6$ (410.4)	Ber.	C 64.38	H 5.41	N 6.83
	Gef.	C 64.19	H 5.23	N 6.62

5. Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX) und der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX)

5.1 Darstellung der Säure aus XI

2.00 g (2.6 mMol) XI wurden in 20 ccm 1n Natronlauge gelöst. Nach 24stdg. Stehen wurde die Lösung dreimal mit je 15 ccm Äther ausgeschüttelt. Aus der äther. Phase schieden sich beim Eindunsten 0.43 g p-Anisidin ab (66 Proz. der für die Abspaltung von 2 Mol berechneten Menge). Die wäßrige Phase wurde mit 2n Schwefelsäure angesäuert, wobei ein farbloser, amorpher Niederschlag ausfiel. Nach einstündigem Stehen wurde der Niederschlag, der sich zum Teil zusammengeballt hatte, abgesaugt (0.85 g, 62% d. Th.) und wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 178° (u. Zers.).

Die vereinigten Mutterlaugen wurden im Vak. zur Trockne gebracht. Es blieb ein bräunliches Kristallisat zurück, das mehrmals aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert wurde. Die farblosen, stäbchen- oder plättchenförmigen Kristalle hatten einen Schmp. von 214° (u. Zers.).

Sowohl die Substanz vom Zers. P. 178° wie auch die Substanz vom Zers. P. 214° lösen sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung; sie sind unlöslich in 2n Schwefelsäure.

Die beiden Säuren zeigen die gleichen Löslichkeiten in den gebräuchlichen Lösungsmitteln: sie sind in der Hitze leicht löslich in Methanol, Äthanol und Aceton; sie lösen sich schwer in Wasser, Benzol, Essigester, Äther und Petroläther.

Beide Säuren wurden mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung behandelt; auch bei längerem Stehen und nach Zugabe von Wasser fiel kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon aus.

Die Säure vom Zers. P. 214°

3.468 mg Substanz, 7.597 mg CO_2, 1.560 mg H_2O
3.543 mg Substanz, 0.186 ccm N_2, (22°, 713 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5)	Ber.	C 59.49	H 5.00	N 5.78
	Gef.	C 59.78	H 5.03	N 5.70

Methoxyl-Bestimmung:
5.246 mg Substanz, 6.82 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 12.81
Gef. 13.45

Titration:
31.3 mg Substanz, 5.00 ccm n/10 Natronlauge vorgelegt bei 80°
Für die Rücktitr.: 3.73 ccm n/10 Salzsäure (Phenolphthalein)
Verbrauch n/10 Natronlauge: 1.27 ccm
Äquivalentgewicht: 2.46

(Eine Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast ergab für die Säure vom Zers. P. 214° einen Wert von 242. Eine Zersetzung der Substanz im geschmolzenen Campher konnte nicht beobachtet werden.)

Die Säure vom Zers. P. 178°

3.210 mg Substanz, 6.910 mg CO_2, 1.700 mg H_2O
2.962 mg Substanz, 6.360 mg CO_2, 1.450 mg H_2O
4.407 mg Substanz, 0.231 ccm N_2, (22°, 718 Torr)
2.908 mg Substanz, 0.135 ccm N_2, (22°, 722 Torr)

$C_{26}H_{30}N_2O_{10}$ (530.5)	Ber.	C 58.86	H 5.70	N 5.28
	Gef.	C 58.74	H 5.92	N 5.28
		58.60	5.48	5.10

Methoxyl-Bestimmung:
3.782 mg Substanz, 5.06 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$
5.281 mg Substanz, 7.15 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 11.70
Gef. 13.84
14.01

Titration:
33.6 mg Substanz, 1.06 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 317
+ 0.34 ccm n/10 Natronlauge bei 90°
Äquivalentgewicht: 240

Der Endpunkt der Titration in der Kälte ist schwer zu erkennen. Auch nach Zugabe von 1.06 ccm n/10 Natronlauge wird weiter Lauge verbraucht, allerdings sehr viel langsamer als zu Beginn.

Die Säure vom Zers. P. 178° geht beim trockenen Erhitzen in die Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 214° über: eine Probe der Verbindung vom Zers. P. 178° wurde in einem Schwefelsäure-Bad solange auf 180-185° erhitzt, bis die Gasentwicklung aufhörte. Nach dem Erkalten wurde die glasige, hellbraune Schmelze mit Äther verrieben, und das erhaltene bräunliche Kristallisat wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 210-214° (u. Zers.) und zeigten im Mischschmp. mit der Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 214° keine Depression.

Aufgrund der C, H-Analyse enthält die Säure vom Zers. P. 178° ein Mol Äthanol; dieses wurde in der Alkoxyl-Bestimmung nicht gefunden. - Wird die Verbindung vom Zers. P. 178° bei Raumtemp. im HV bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, so ergibt die Analyse die Summenformel der alkoholfreien Säure vom Zers. P. 214°. Das zur Gewichtskonstanz getrocknete Produkt ist sehr hygroskopisch (zu hoher H-Wert!).

$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (484.5)	Ber.	C 59.49	H 5.00	N 5.78	O 29.72
	Gef.	C 59.35	H 5.40	N 5.70	O 29.70

Das Rohprodukt eines Ansatzes wurde nicht aus Äthanol, sondern aus Methanol umkristallisiert. Dabei wurden farblose, stäbchenförmige Kristalle vom Zers. P. 196° erhalten.

3.603 mg Substanz, 7.738 mg CO_2, 1.620 mg H_2O
3.449 mg Substanz, 0.191 ccm N_2, (24°, 725 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot CH_3OH$ (516.5)	Ber.	C 58.14	H 5.47	N 5.43
	Gef.	C 58.61	H 5.03	N 6.07

Methoxyl-Bestimmung:
4.801 mg Substanz, 6.22 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 12.02
Gef. 13.40

Eine weitere Probe des Rohproduktes wurde ausschließlich aus Aceton umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen bei 165° (u. Zers.).

3.794 mg Substanz, 7.940 mg CO_2, 1.900 mg H_2O
3.185 mg Substanz, 0.166 ccm N_2, (25°, 723 Torr)

$C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot H_2O$ (502.5)	Ber.	C 57.36	H 5.21	N 5.57
	Gef.	C 57.11	H 5.60	N 5.68

Die Diamid-lakton-carbonsäure XIX wird auch erhalten, wenn man auf XI nur einige Min. Lauge einwirken läßt.

Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 214° wird beim Erhitzen ihrer alkoholischen Lösung mit Cyclohexylamin nicht verändert. Unter den angewendeten Versuchsbedingungen (18) wurde das Salz dieser Säure (Zers. P. 191°, 4.6) erhalten.

5.2 Darstellung des Esters XX aus XIX

1.00 g (1.9 mMol) XIX · C_2H_5OH wurde in äther. Suspension nach Zugabe von wenig Methanol mit einer äther. Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion schied sich aus dem langsam abdunstenden Lösungsmittel ein farbloses Kristallisat ab, das, einmal aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert,

einen Schmp. von 190-191° hatte (0.45 g, 50% d.Th.). Nach wiederholtem Umkristallisieren schmolzen die farblosen, dünnen Plättchen bei 194° (o. Zers.).

Die Substanz löst sich nicht in 2n Natronlauge und 2n Schwefelsäure.

Der Ester ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, in der Hitze auch in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol; er ist schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

2.959 mg Substanz, 6.763 mg CO_2, 1.332 mg H_2O
6.018 mg Substanz, 0.323 ccm N_2, (25°, 730 Torr)

$C_{25}H_{24}N_2O_8$ (480.5) Ber. C 62.49 H 5.03 N 5.83
Gef. C 62.37 H 5.04 N 5.90

Methoxyl-Bestimmung:
5.184 mg Substanz, 9.71 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 3 $-OCH_3$ 19.38
Gef. 19.38

Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast:
14.5 mg Substanz, 162.8 mg Campher; K = 40, $\Delta t = 7.2°C$;
7.1 mg Substanz, 109.0 mg Campher; K = 40, $\Delta t = 5.5°C$;
Molekulargewicht: 495
474

Titration:
41.2 mg Substanz, 0.86 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 479

Behandelt man XIX vom Zers.P. 214° unter den oben beschriebenen Bedingungen mit Diazomethan, so wird ebenfalls der Monomethylester vom Schmp. 194° erhalten. Die aus den verschiedenen Ausgangsprodukten erhaltenen Ester wurden durch Mischschmp. identifiziert.

Der Monomethylester wurde mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung behandelt; auch bei längerem Stehen und nach Zugabe von Wasser fiel kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon aus. -
Erhitzt man den Monomethylester in alkoholischer Lösung mit Phenylhydrazin und einer katalyt. Menge von konz. Salzsäure, so wird er unverändert zurückerhalten.

Der Ester entfärbt Brom-Chloroform-Lösung nicht.

Durch die alkalische Verseifung des Monomethylesters $C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX) werden die Säuren $C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX) und $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ zurückerhalten: eine Lösung von 0.45 g (0.94 mMol) XX in 60 ccm Äthanol/Wasser (1:1) wurde mit 2n Natronlauge gerade alkalisch gemacht. Nach 90 Min. wurde die gelbe Lösung mit 2n Schwefelsäure angesäuert. Innerhalb von 24 Stdn. hatten sich farblose Kristalle abgeschieden (0.20 g), die, aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, bei 164° (u. Zers.) schmolzen. Das IR-Spektrum der Verbindung ist mit dem der Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$ (vgl. 5.1) identisch.

Aus dem im Vak. eingeengten Filtrat schied sich ein blaßgelbes Kristallisat ab. Wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die nun farblosen Kristalle bei 211° (u. Zers.) und gaben im Mischschmp. mit der Säure $C_{24}H_{24}N_2O_9$ vom Zers. P. 214° (vgl. 5.1) keine Depression.

5.3 Erhitzen des Esters XX mit verd. Säure

Erhitzt man XX mit verd. Säure, so wird ein Monomethylester erhalten, der 1 Mol Wasser mehr enthält:

0.50 g (1.0 mMol) des Esters $C_{25}H_{24}N_2O_8$ wurden in 10 ccm Methanol/2n Schwefelsäure (2:1) 30 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der Lösung schieden sich beim Abkühlen gut ausgebildete Balken vom Zers. P. 168-169° aus, und weitere Anteile aus der eingeengten Mutterlauge (insgesamt 0.46 g, 89% d. Th.).

3.432 mg Substanz, 7.664 mg CO_2, 1.570 mg H_2O
3.011 mg Substanz, 0.160 ccm N_2, (26°, 743 Torr)

$C_{25}H_{26}N_2O_9$ (498.5)	Ber.	C 60.23	H 5.25	N 5.62
	Gef.	C 60.94	H 5.12	N 5.93

Methoxyl-Bestimmung:
4.790 mg Substanz, 8.15 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 3 $-OCH_3$	18.68
Gef.	17.60

Das analysierte Rohprodukt vom Zers. P. 168-169° gab im Mischschmp. mit dem Ausgangsmaterial eine Depression. Es reagiert nicht mit Diazomethan. Kristallisiert man das Rohprodukt wiederholt aus Äthanol (99proz.) um, so geht es in den um 1 Mol Wasser ärmeren Diamid-lakton-monomethylester vom Schmp. 194° über, wie durch Analyse und Mischschmp. bewiesen wurde.

6. Ergänzende Versuche

6.1 Einwirkung von verd. Natronlauge auf α-Ketoglutarsäure und Brenztraubensäure

a) 0.40 g (2.74 mMol) α-Ketoglutarsäure wurden in 10 ccm 1n Natronlauge gelöst. Nach 2.5 Stdn. wurde die klare, blaßgelbe Lösung mit verd. Schwefelsäure schwach angesäuert und im Vak. exs. etwas eingeengt. Nach Zugabe von 23 ccm 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung fiel ein gelber Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet bei 215° (u. Zers.) schmolz (0.79 g, 88% d. Th.).

Das 2.4-Dinitrophenylhydrazon wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, hatte dann einen Zers. P. von 216° und gab im Mischschmp. mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon der α-Ketoglutarsäure keine Depression.

Aus der schwefelsauren Mutterlauge fiel nach Zugabe eines mehrfachen Volumens Wasser eine geringe Menge eines bräunlichgelben Produktes unbekannter Zusammensetzung aus.

b) Brenztraubensäure wurde unter den gleichen Bedingungen mit verd. Natronlauge behandelt. Bei fraktionierter Ausfällung der 2.4-Dinitrophenylhydrazone mit Wasser wurden folgende Fraktionen erhalten:

1. 0.14 g vom Schmp. 206-209° (u. Zers.)
2. 0.10 g vom Schmp. 165-169° (u. Zers.)
3. 0.04 g vom Schmp. 133-160° (u. Zers.)

Theoretische Ausbeute an 2.4-Dinitrophenylhydrazon der Brenztraubensäure (Schmp. 218°): 0.73 g.

Die 1. Fraktion wurde durch Lösen in Natriumcarbonat-Lösung gereinigt, wobei 0.08 g des 2.4-Dinitrophenylhydrazons der Brenztraubensäure erhalten wurden.

6.2 Versuche am Lakton der α-Hydroxy-α-N-acetamino-glutarsäure (IV)

Die nach D. SHEMIN u. M. HERBST (9) dargestellte Verbindung IV vom Schmp. 191° (u. Zers.) verbraucht bei Raumtemp. 1 Äquivalent Lauge. In der Hitze werden - wie auch SHEMIN u. HERBST bemerken - etwas mehr als 2 Äquivalente verbraucht.

Das Lakton IV wird nur zögernd durch 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Reagens hydrolysiert:

Eine Lösung von 0.10 g (0.53 mMol) der Verbindung IV in 5 ccm Äthanol (99proz.) wurden mit 4 ccm 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt. Als nach 30 Min. 4 ccm Wasser hinzugefügt wurden, schied sich kein Niederschlag ab.

Als zu einem entsprechenden Ansatz erst nach 24 Stdn. Wasser zugefügt wurde, schieden sich nach anfänglicher Trübung 0.08 g eines gelben, nadeligen Produktes vom Zers. P. 140-148° ab. Aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, schmolzen die gelben Nadeln bei 148-149° (u. Zers.); sie waren in Natriumcarbonat-Lösung nicht löslich. - Sie gaben mit dem 2.4-Dinitrophenylhydrazon des α-Ketoglutarsäure-mono-äthylesters (vgl. 1.1) keine Depression. (Theoret. Ausbeute: 0.19 g).

Erhitzt man α-Ketoglutarsäure und N-Acetyl-p-anisidin unter den Bedingungen, die bei der Darstellung des Laktons IV angewendet wurden, so erfolgt keine Reaktion. Als die Reaktion bei 160-170° ausgeführt wurde, trat Zersetzung ein.

1.00 g (5.35 mMol) der Verbindung IV, in Äther suspendiert, wurde mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion wurde der feinkristalline, farblose Methylester mit Äther gewaschen. Das Rohprodukt schmolz bei 129-132° (1.00 g, 92% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester stieg der Schmelzpunkt auf 141-144°.

Der Ester ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Chloroform und Aceton, in der Hitze auch in Benzol und Essigester; er ist schwer löslich in Äther.

3.059 mg Substanz, 5.334 mg CO_2, 1.490 mg H_2O
2.970 mg Substanz, 0.176 ccm N_2, (24.4°, 750 Torr)

$C_8H_{11}NO_5$ (201.2)	Ber.	C 47.75	H 5.51	N 6.96
	Gef.	C 47.59	H 5.45	N 6.71

Methoxyl-Bestimmung:
3.868 mg Substanz, 5.86 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$ 15.42
Gef. 15.66

Titration:
39.6 mg Substanz, 1.80 ccm n/10 Natronlauge bei 20° (Phenolphthalein) (91% d. Th.)
Die Lauge wird bei Raumtemp. nur langsam verbraucht. Titriert man in der Hitze weiter, so wird der Ester verseift.

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit p-Toluidin

7.1 Das p-Toluidin-Salz $C_{33}H_{39}N_3O_8$ (XXIII)

Zu einer Lösung von 1.00 g (6.8 mMol) α-Ketoglutarsäure in 10 ccm Äthanol (99proz.) wurde eine Lösung von 1.60 g (14.9 mMol) p-Toluidin in 4 ccm Äthanol (99proz.) gegeben. Nach 24stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde die hellgelbe Lösung im Vak. über konz. Schwefelsäure langsam eingeengt. Dabei schied sich ein farbloser Kristallkuchen ab (1.50 g). Mehrmals aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolz das kristalline Produkt bei 151-153° (u. Zers.).

Das Salz löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung, während es in 2n Schwefelsäure unlöslich ist.

Es ist leicht löslich in Methanol, Äthanol und Aceton, in der Hitze auch in Benzol, Chloroform und Essigester; es löst sich schwer in Wasser und Äther.

Analyse 1 und 2 wurden von Produkten aus zwei verschiedenen Ansätzen gemacht, nachdem diese einige Tage im HV bei Raumtemp. getrocknet worden waren. Für die dritte Analyse wurde die vorgetrocknete Substanz 6 Stdn. im HV bei 100° getrocknet. Sie ist unter diesen Bedingungen flüchtig. Der Gewichtsverlust betrug nach 6 Stdn. 3.98%.

3.610 mg Substanz, 8.520 mg CO_2, 2.030 mg H_2O,
3.299 mg Substanz, 7.845 mg CO_2, 1.890 mg H_2O
2.795 mg Substanz, 6.648 mg CO_2, 1.548 mg H_2O
4.524 mg Substanz, 0.285 ccm N_2, (28°, 719 Torr)
3.808 mg Substanz, 0.242 ccm N_2, (23°, 724 Torr)
3.055 mg Substanz, 0.188 ccm N_2, (25°, 756 Torr)

$C_{33}H_{39}N_3O_8$ (605.7)	Ber.	C 65.43	H 6.49	N 6.94
	Gef.	C 64.41	H 6.29	N 6.75
		64.89	6.41	6.98
		64.91	6.20	7.06

Äthoxyl-Bestimmung:
3.970 mg Substanz, 1.78 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OC_2H_5$ 7.44
Gef. 6.72

Titration:
87.2 mg Substanz, 2.94 ccm n/10 Natronlauge bei 18° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 297

Das Salz wurde mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung versetzt; auch bei längerem Stehen und nach Zugabe von Wasser fiel kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon aus.

7.2a Der Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$

1.00 g (1.65 mMol) des p-Toluidin-Salzes $C_{33}H_{39}N_3O_8$ wurde in äther. Suspension mit einer äther. Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion hatte sich ein farbloses, kristallines Produkt abgeschieden. Es wurde mit dem Produkt, das sich beim Einengen der Mutterlauge abschied, vereinigt (0.70 g, 88% d.Th.). Die Substanz wurde wiederholt aus Äthanol (96proz.) umkristallisiert und schmolz bei 183-185° (o. Zers.).

Der Ester ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Äther, Aceton, Benzol und Essigester, schwer löslich in Wasser. Er löst sich nicht in Natronlauge und in 2n Schwefelsäure.

Der Ester entfärbt Brom-Chloroform-Lösung. Mit 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung konnte kein 2.4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden.

Zur ersten Analyse wurde die Substanz im HV bei 100° getrocknet. Sie ist unter diesen Bedingungen nicht flüchtig.

3.168 mg Substanz, 7.547 mg CO_2, 1.681 mg H_2O
3.079 mg Substanz, 7.345 mg CO_2, 1.670 mg H_2O
3.609 mg Substanz, 0.186 ccm N_2, (25.7°, 757 Torr)
3.185 mg Substanz, 0.174 ccm N_2, (24°, 723 Torr)

$C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ (480.5)	Ber.	C 64.98	H 5.88	N 5.83
	Gef.	C 65.01	H 5.94	N 5.87
		65.10	6.07	5.97

Methoxyl-Bestimmung:
4.065 mg Substanz, 5.08 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$	12.92
Gef.	12.93

(Molekulargewichtsbestimmungen nach K. Rast ergaben Werte zwischen 430 und 440; eine Zersetzung der Substanz im geschmolzenen Campher konnte nicht beobachtet werden.)

7.2b Reaktion des Dimethylesters mit Brom

1.00 g (2.1 mMol) des Dimethylesters $C_{26}H_{26}N_2O_6 \cdot H_2O$ wurde in 10 ccm Chloroform gelöst und portionsweise mit 0.67 g (2 x 2.1 mMol) Brom in 5 ccm Chloroform versetzt. Es entwickelte sich Bromwasserstoff, und die Lösung wurde allmählich orange. Nach 1 Stde. wurde das Lösungsmittel bei Raumtemp. abgezogen; es blieb eine teils feste, teils zähschmierige Masse zurück. Durch Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) wurden farblose, kräftige Balken und dünne Plättchen erhalten, die bei 175° (o. Zers.) schmolzen.

Die Verbindung löst sich leicht in Methanol, Aceton, Benzol, Chloroform, Essigester und Äther, schwer in Petroläther; in der Hitze ist sie leicht löslich in Äthanol. Sie löst sich nicht in 2n Natronlauge und in 2n Schwefelsäure.

3.635 mg Substanz, 7.460 mg CO_2, 1.600 mg H_2O
3.770 mg Substanz, 0.172 ccm N_2, (23°, 719 Torr)

$C_{26}H_{25}BrN_2O_6 \cdot H_2O$ (559.4)	Ber.	C 55.82	H 4.87	N 5.01
	Gef.	C 56.01	H 4.93	N 4.98

Brom-Bestimmung:
3.855 mg Substanz, 0.686 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 1 Br 14.28
Gef. 14.22

Methoxyl-Bestimmung:
4.649 mg Substanz, 5.00 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 11.09
Gef. 11.13

7.3 Die Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

Mit verd. Schwefelsäure:

1.00 g (1.65 mMol) des p-Toluidin-Salzes $C_{33}H_{39}N_2O_8$ wurde in 50 ccm Methanol/Schwefelsäure (1 T. 2n Schwefelsäure + 2 T. Methanol) unter Rückflußkühlung 30 Min. zum Sieden erhitzt; die Substanz ging allmählich in Lösung. Als die Lösung bei leicht erhöhter Temp. im Vak. eingeengt wurde, fiel ein farbloses Produkt vom Rohschmp. 210-240° aus (0.53 g, 73% d. Th.). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmolz die Substanz bei 237° (u. Zers.).

Die Verbindung ist in Natriumhydrogencarbonat-Lösung löslich, sie ist nicht löslich in 2n Schwefelsäure.

Die Säure löst sich in der Hitze leicht in Wasser, Methanol, Äthanol; sie ist schwer löslich in Aceton, Chloroform und Äther.

Sie entfärbt Brom-Chloroform-Lösung nicht.

2.910 mg Substanz, 6.968 mg CO_2, 1.370 mg H_2O
2.666 mg Substanz, 0.161 ccm N_2, (23°, 716 Torr)

$C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (443.4)	Ber.	C 65.01	H 5.23	N 6.32
	Gef.	C 65.34	H 5.27	N 6.56

Mit verd. Natronlauge:

0.20 g (0.33 mMol) des p-Toluidin-Salzes $C_{33}H_{39}N_2O_8$ wurden in 5 ccm 1n Natronlauge eingebracht. Die Substanz löste sich unter gleichzeitiger Ausscheidung von p-Toluidin, das nach 18 Stdn. abgetrennt wurde. Nach dem Ansäuern des blaßgelben Filtrats fiel ein farbloser, flockiger Niederschlag aus, der aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert wurde. Die stäbchenförmigen Kristalle schmolzen bei 234-237° (u. Zers.). Im Mischschmp. mit der vorstehend beschriebenen Säure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ vom gleichen Schmp. wurde keine Depression beobachtet.

7.4 Der Diamid-lakton-monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_6$

1.00 g (2.26 mMol) der Diamid-lakton-carbonsäure $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ wurde in äther. Suspension nach Zugabe von etwas Methanol mit einer äther. Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion wurde der Äther abgedunstet, wobei ein in feinsten, farblosen Plättchen kristallisierendes Produkt vom Rohschmp. 245-255° (1.2 g) zurückblieb. Mehrmals aus viel Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die quadratischen Plättchen sehr unscharf bei 250-255° (o. Zers.).

In der Hitze ist der Ester leicht löslich in Aceton, Essigester und Chloroform, mäßig in Methanol, Äthanol und Benzol; er ist schwer löslich in Wasser und Äther.

In 2n Natronlauge und 2n Schwefelsäure löst er sich nicht.
Der Ester entfärbt Brom-Chloroform-Lösung nicht.

2.961 mg Substanz, 7.290 mg CO_2, 1.500 mg H_2O
4.829 mg Substanz, 0.278 ccm N_2, (25°, 717 Torr)

$C_{25}H_{24}N_2O_6$ (448.5) Ber. C 66.95 H 5.40 N 6.25
Gef. C 67.19 H 5.67 N 6.22

Methoxyl-Bestimmung:
5.195 mg Substanz, 3.62 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$ 6.92
Gef. 7.21

Molekulargewichtsbestimmung nach K. Rast:
16.2 mg Substanz, 229.8 mg Campher; K = 40, Δt = 6.5°C;
Molekulargewicht: 434.

Reaktion von α-Ketoglutarsäure mit Anilin

8.1 Das Anilin-Salz $C_{30}H_{33}N_3O_8$

Zu einer Lösung von 1.00 g (6.8 mMol) α-Ketoglutarsäure in 10 ccm Äthanol (99proz.) wurde eine Lösung von 1.40 g (15 mMol) Anilin in 8 ccm Äthanol (99proz.) gegeben. Das Gemisch färbte sich blaßgelb. Als nach 3 Stdn. das Lösungsmittel im Vak. bei Raumtemp. langsam abgezogen wurde, schied sich ein farbloses, wachsartig-kristallines Produkt ab, das sich beim Stehen an der Luft rötete (1.4 g). Die Substanz wurde wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert und schmolz dann bei 151-153° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und Essigester, in der Hitze auch in Chloroform; es löst sich schwer in Benzol, Äther und Petroläther.

Für die zweite Analyse wurde die vorgetrocknete Substanz 6 Stdn. im HV bei 100° getrocknet. Sie ist unter diesen Bedingungen flüchtig; der Gewichtsverlust betrug nach 6 Stdn. 6.07%.

3.488 mg Substanz, 8.138 mg CO_2, 1.870 mg H_2O
2.771 mg Substanz, 6.494 mg CO_2, 1.393 mg H_2O
2.426 mg Substanz, 0.167 ccm N_2, (23°, 724 Torr)
3.255 mg Substanz, 0.208 ccm N_2, (25.5°, 754 Torr)

$C_{30}H_{33}N_3O_8$ (563.6) Ber. C 63.93 H 5.90 N 7.45
Gef. C 63.67 H 6.00 N 7.56
63.96 5.63 7.25

Äthoxyl-Bestimmung:
5.535 mg Substanz, 2.72 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OC_2H_5$ 8.00
Gef. 7.37

Titration:
66.8 mg Substanz, 2.41 ccm n/10 Natronlauge bei 18° (Phenolphthalein)
Äquivalentgewicht: 277

8.2a Der Dimethylester $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$

1.00 g (1.8 mMol) des Anilin-Salzes $C_{30}H_{33}N_3O_8$ wurde in äther. Suspension nach Zugabe von wenig Methanol mit einer äther. Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion wurde die Lösung im Vak. zur Trockne gebracht. Es blieb ein farbloses Kristallisat zurück (0.62 g), das wiederholt aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert wurde. Die farblosen, kurzen Balken schmolzen bei 177-178° (o. Zers.).

Der Ester ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, in der Hitze auch in Methanol, Äthanol, Essigester und Benzol. Er ist schwer löslich in Äther und Petroläther; er löst sich nicht in 2n Natronlauge und 2n Schwefelsäure.

Der Ester entfärbt Brom-Chloroform-Lösung.

Die Substanz wurde für die C, H-Bestimmung zusätzlich 3 Stdn. im HV bei 100° getrocknet.

3.187 mg Substanz, 7.465 mg CO_2, 1.550 mg H_2O
3.060 mg Substanz, 0.173 ccm N_2, (23°, 724 Torr)

$C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$ (452.5)	Ber.	C 63.70	H 5.34	N 6.19
	Gef.	C 63.92	H 5.44	N 6.21

Methoxyl-Bestimmung:
3.555 mg Substanz, 4.72 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 13.72
Gef. 13.74

(Molekulargewichtsbestimmungen nach K. Rast ergaben Werte von 400-440; die Campher-Lösung färbte sich während der Bestimmungen schwach braun.)

8.2b Reaktion des Dimethylesters mit Brom

1.00 g (2.2 mMol) des Dimethylesters $C_{24}H_{22}N_2O_6 \cdot H_2O$ wurden in 12 ccm Chloroform gelöst und portionsweise mit 0.71 g (4.4 mMol) Brom in 7 ccm Chloroform versetzt. Es entwickelte sich Bromwasserstoff. Als nach einer Stunde das Lösungsmittel bei Raumtemp. abgezogen wurde, blieb eine wachsartige, blaßgelbe Masse zurück (1.87 g). Aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen, unregelmäßigen, dünnen Plättchen bei 168° (o. Zers.).

Das Produkt löst sich leicht in Methanol, Aceton, Chloroform, Essigester, Benzol und Äther; es ist schwer löslich in Petroläther. Es löst sich nicht in 2n Natronlauge und 2n Schwefelsäure.

2.770 mg Substanz, 4.941 mg CO_2, 0.939 mg H_2O
2.939 mg Substanz, 0.122 ccm N_2, (24.7°, 751 Torr)

$C_{24}H_{20}Br_2N_2O_6$ (592.3)	Ber.	C 48.67	H 3.41	N 4.73
	Gef.	C 48.67	H 3.79	N 4.70

Brom-Bestimmung:
3.457 mg Substanz, 1.142 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 2 Br 26.99
Gef. 26.40

Methoxyl-Bestimmung:
4.918 mg Substanz, 4.89 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$ 10.48
Gef. 10.28

Unter praktisch den gleichen Bedingungen wurde ein weiteres Bromierungsprodukt erhalten. Aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen, feinen Nadeln bei 185° (o. Zers.). Sie haben, abgesehen von einer etwas geringeren Löslichkeit in Alkohol und Äther, die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie das vorstehend beschriebene Bromierungsprodukt vom Schmp. 168°.

2.950 mg Substanz, 5.132 mg CO_2, 0.968 mg H_2O
2.942 mg Substanz, 0.120 ccm N_2, (25.3°, 754 Torr)

$C_{24}H_{20}Br_2N_2O_6 \cdot H_2O$ (610.3)	Ber.	C 47.23	H 3.64	N 4.59
	Gef.	C 47.48	H 3.67	N 4.63

Brom-Bestimmung:

3.471 mg Substanz, 1.118 ccm 0.01n $AgNO_3$

Ber. für 2 Br	26.19
Gef.	25.73

Methoxyl-Bestimmung:

4.619 mg Substanz, 4.52 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 2 $-OCH_3$	10.18
Gef.	10.12

In Tabelle 1 sind nur Banden von IR-Spektren der Verbindungen aus der p-Anisidin-Reihe zusammengestellt, deren Reaktionen im theoretischen Teil eingehender besprochen worden sind. Es wurden Banden im Bereich von 4000-1500 cm^{-1} aufgeführt.

Wir haben darauf verzichtet, die Banden den experimentell gefundenen Gruppen zuzuordnen, da diese Gruppen bei fast allen Verbindungen so ähnlich sind, daß eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist.

Auffallend ist, daß sich in den IR-Spektren von allen untersuchten Verbindungen um 1800 cm^{-1} eine scharfe Bande hoher Intensität befindet. Eine derartige Bande tritt im IR-Spektrum von Verbindungen auf, die eine Carbonylfunktion in einem gespannten Ring enthalten, z.B. im α-Angelica-lakton. Jedoch können nur in einigen der untersuchten Verbindungen - gleichgültig, von welchem Grundgerüst wir die Strukturformeln ableiten - β-γ-ungesättigte Laktone vorliegen.

Tabelle 1

Diamid-dicarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$	XIV	3350 m	2950 m (2860)	2500-2650 s	1795 st	1745 st	1680 st	1613 m	1515 st
Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8$	XV	3350 m	2940 m	--	1800 st	1725 st	1645 m	1610 s	1512 st
Dimethylester $C_{26}H_{26}N_2O_8 \cdot H_2O$	XV	3350 m	2920 m	--	1790 st	1720 st	--	1608 s	1510 st
Diamid-dilakton $C_{24}H_{22}N_2O_8$	XVII	3400 m	2900 m	--	1810 st	1755 st 1715 st	1680 st	1605 m	1510 st
Diamid-dilakton $C_{24}H_{24}N_2O_9$	XVI	3500 m	2900 m	2400-2650 s	1805 st	1700 st 1730	1685 st	1612 m	1515 st
Monocarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9$	XIX	3500 m	2940 m	2400-2650 s	1805 st	1725 st	1675 st	1608 m	1512 st
Monocarbonsäure $C_{24}H_{24}N_2O_9 \cdot C_2H_5OH$	XIX	3420 m	2925 m	--	1805 m	1725 st	1680 st	1608 m	1515 st
Monomethylester $C_{25}H_{24}N_2O_8$	XX	3450 m	2970 m	--	1805 st	1730-1750 st	--	1615 m	1520 st

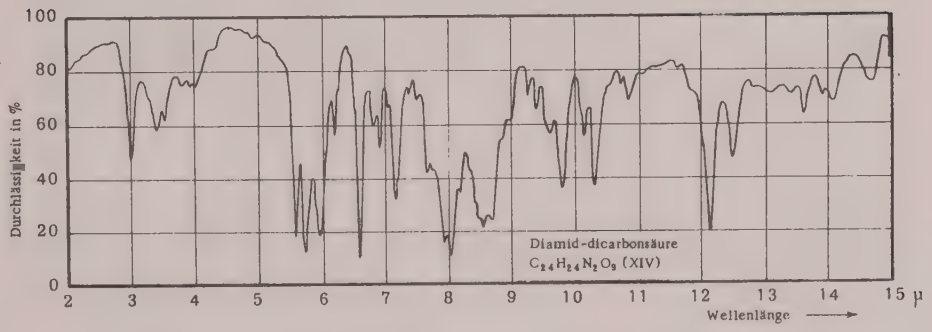
st = Absorptionsintensität stark

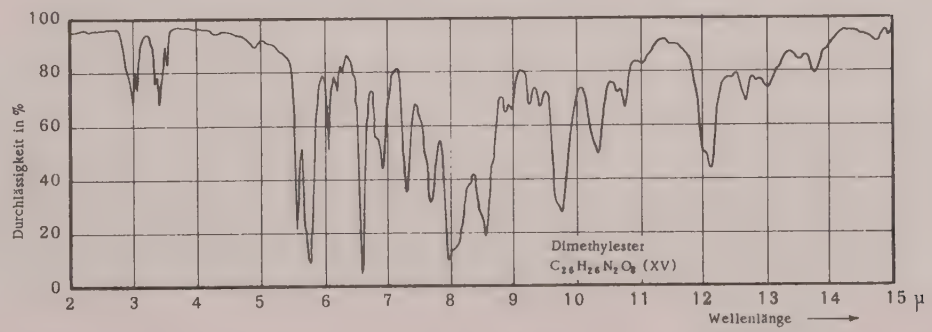
m = " mittel

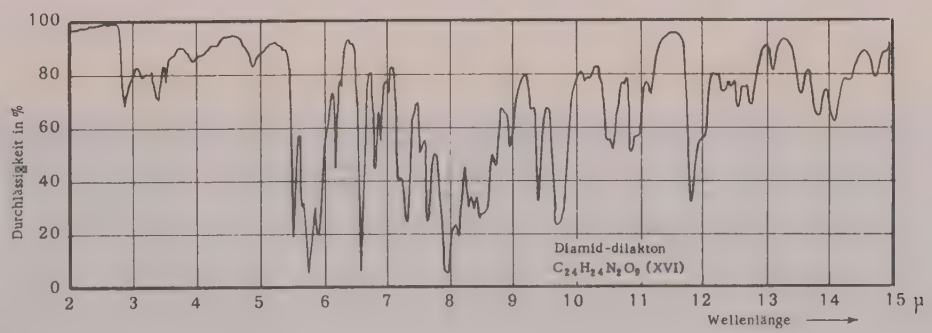
s = " schwach

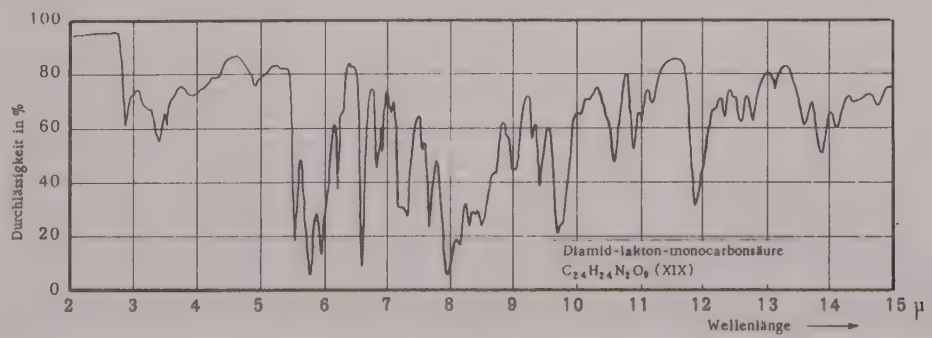
IR-Spektren der Verbindungen XIV, XV, XVI, XIX und XX

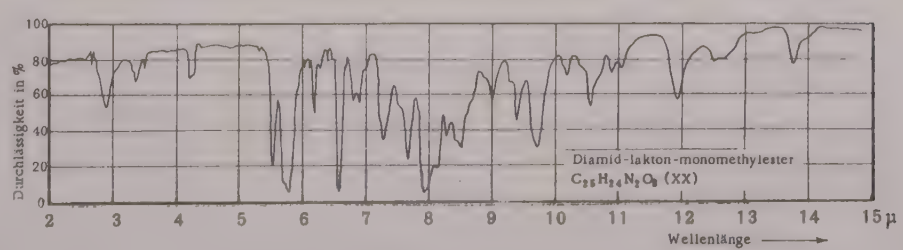
Die IR-Spektren sind Festkörper-Spektren im KBr-Preßling

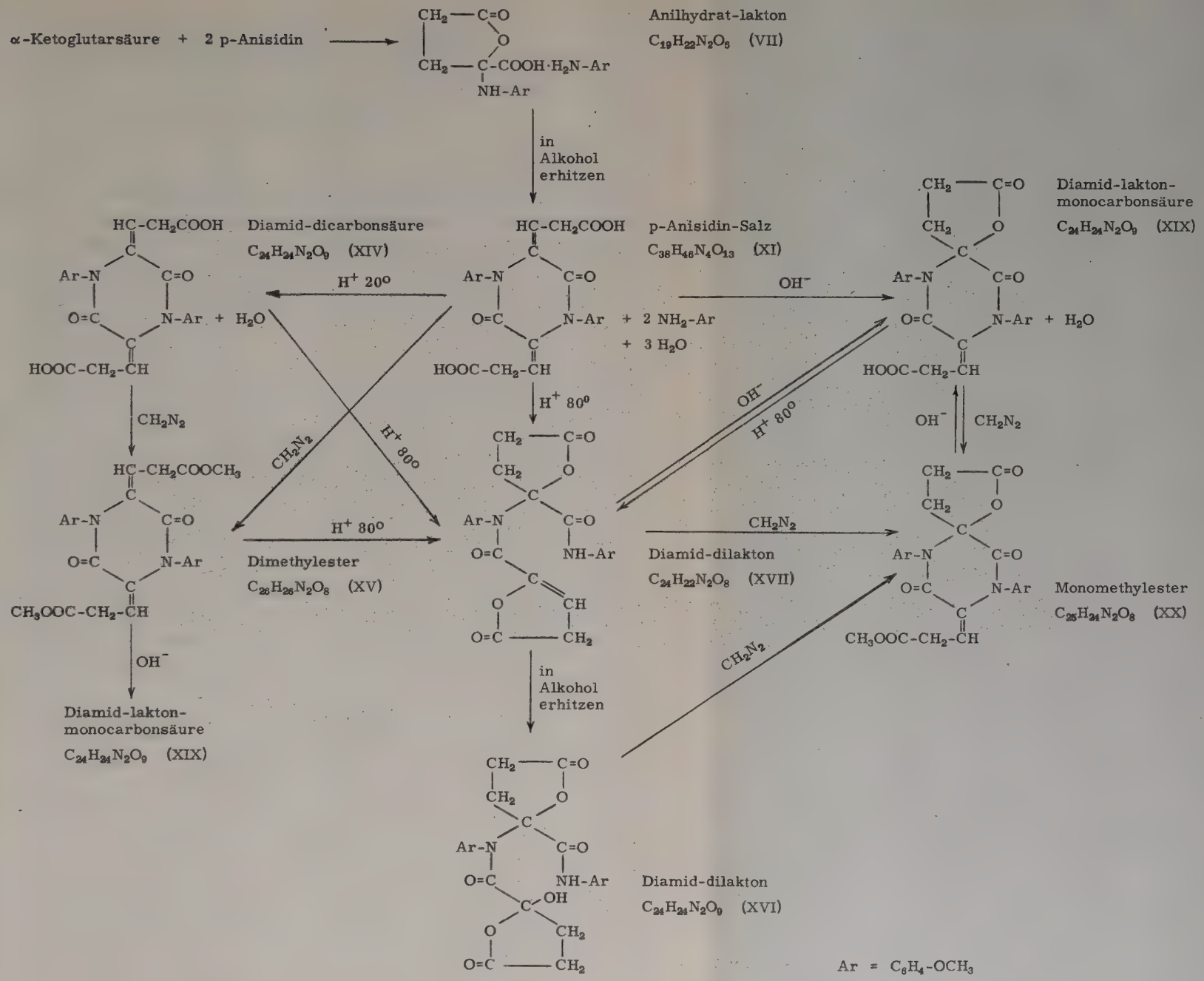











α-Ketoglutarsäure + 2 p-Anisidin
Anilhydrat-lakton
$C_{19}H_{22}N_2O_6$ (VII)
in Alkohol erhitzen
Diamid-dicarbonsäure
$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIV)
p-Anisidin-Salz
$C_{38}H_{46}N_4O_{13}$ (XI)
Diamid-lakton-monocarbonsäure
$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX)
H^+ 20°
OH^-
+ H_2O
+ 2 NH_2-Ar
+ 3 H_2O
+ H_2O
CH_2N_2
H^+ 80°
OH^-
H^+ 80°
CH_2N_2
H^+ 80°
CH_2N_2
Dimethylester
$C_{26}H_{26}N_2O_8$ (XV)
Diamid-dilakton
$C_{24}H_{22}N_2O_8$ (XVII)
Monomethylester
$C_{25}H_{24}N_2O_8$ (XX)
OH^-
in Alkohol erhitzen
CH_2N_2
Diamid-lakton-monocarbonsäure
$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XIX)
Diamid-dilakton
$C_{24}H_{24}N_2O_9$ (XVI)
Ar = C_6H_4-OCH_3

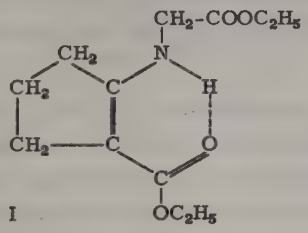
Umsetzungen von β-Dicarbonylverbindungen mit Alkalisalzen von Aminosäuren

THEORETISCHER TEIL

Für die Synthese von Peptiden steht eine größere Anzahl von Amino-Schutzgruppen zur Verfügung. Diese Schutzgruppen werden nach Knüpfung der Peptid-Bindung meist reduzierend, z.B. durch katalytische Hydrierung, oder hydrolytisch durch starke Säuren abgespalten. In manchen Fällen machen die vollständige Abspaltung oder auftretende Nebenreaktionen Schwierigkeiten. Es ist daher von Interesse, Amino-Schutzgruppen zu suchen, die durch Säuren sehr leicht entfernt werden können und somit beim Aufbau komplizierterer Peptide einen partiellen Schutz ermöglichen.

Azomethin-Derivate werden durch Säuren leicht gespalten; sie wurden jedoch zu Peptid-Synthesen nicht herangezogen. Möglicherweise hatten M. BERGMANN und L. ZERVAS (21, 22) die Absicht, Carbonylverbindungen als Amino-Schutzgruppen zu verwenden, als sie Erdalkali- und Alkaloid-Salze von Aminosäuren mit Benzaldehyd und substituierten Benzaldehyden umsetzten; die meisten der erhaltenen Reaktionsprodukte waren jedoch sehr feuchtigkeitsempfindlich.

Nach F. DREES (23) reagiert Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester mit einfachen Aminosäuren, z.B. Glycin und Alanin, in alkalischer Lösung zu Azomethin-Derivaten, die so beständig sind, daß dieser β-Ketosäure-ester als Amino-Schutzgruppe in Frage kommt. Als Grund für die Beständigkeit dieser Azomethin-Derivate nimmt F. DREES an, daß sie als Enamine vorliegen und durch Wasserstoffbrücken-Bindung stabilisiert sind:



I

In der Literatur ist eine Reihe von Azomethin-Derivaten aus Aminosäure-Salzen und Aminosäure-estern beschrieben (21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29). Außer M. BERGMANN u. Mitarb. untersuchten O. GERNGROSS und E. ZÜHLKE (24) eingehend Umsetzungen von Benzaldehyd und substituierten Benzaldehyden mit Aminosäure-Salzen. Die von ihnen erhaltenen Alkalisalze von Benzyliden-aminosäuren zerfallen an feuchter Luft noch leichter als die schwerer löslichen Erdalkalisalze. (Vgl. auch E. ERLENMEYER jun. (27, 30)). Die aus Salicylaldehyd und einigen substituierten Salicylaldehyden mit Aminosäure-Salzen erhaltenen Produkte sind dagegen ziemlich beständig (21, 22, 24).

Umsetzungen von freien Aminosäuren mit Carbonylverbindungen sind mehrfach - z. B. im Hinblick auf die Decarboxylierung der Aminosäuren von F. G. BADDAR u. Mitarb. (31, 32) - untersucht worden (vgl. auch E. TAKAGI und M. MANGYO (33)).

F. C. McINTIRE (28) erhielt durch Umsetzung von Aminosäuren mit 2-Hydroxy-1-naphtaldehyd unter Feuchtigkeitsausschluß isolierbare Produkte; sie haben wie der Salicylaldehyd starke Wasserstoffbrücken-Bindungen (vgl. L. PAULING (34)).

In wasserfreiem Medium gelang es A. HANTZSCH u. Mitarb. (35), auch Chlorhydrate von Benzyliden-aminosäuren zu isolieren. E. PUXEDDU (36) berichtet über ein Chlorhydrat des aus o-Nitrobenzaldehyd und 6-Amino-3-hydroxybenzoesäure gebildeten Azomethins. Diese Chlorhydrate werden durch Wasser in die Komponenten gespalten.

Unseres Wissens ist in der Literatur nur ein Versuch beschrieben, ein Azomethin-Derivat in einer Peptid-Synthese zu verwenden. Th. WIELAND u. Mitarb. (37) setzten das Kaliumsalz des Benzyliden-glycins zum gemischten Anhydrid um, das mit Thiophenol zum Phenylester weiterreagierte. Nach Ansäuern wurde sofort das Aminosäure-thioester-hydrochlorid erhalten. Diese in Beziehung zu Peptidverknüpfungs-Methoden stehenden Umsetzungen wurden allerdings nicht weiterverfolgt.

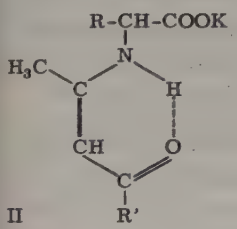
F. DREES hatte anfangs Schwierigkeiten, die von ihm aus Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester und Aminosäure-Salzen erhaltenen, zuweilen ölig anfallenden Azomethine in Peptid-Derivate zu überführen. Daher schien es zweckmäßig zu prüfen, ob eventuell andere β-Dicarbonylverbindungen geeigneter wären.

Die in der vorliegenden Arbeit aus β-Dicarbonylverbindungen und Aminosäuren in methanolischer Kalilauge erhaltenen Produkte sind in folgender Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

β-Dicarbonyl-verbindung	Aminosäure	Summenformel des Azomethin-Derivats	Ausbeute (in %)
Acetessigsäure-äthylester	Glycin	$C_8H_{12}KNO_4$	95
"	DL-Alanin	$C_9H_{14}KNO_4$	60
"	DL-Serin	$C_9H_{14}KNO_5$	85
"	DL-Methionin	$C_{11}H_{18}KNO_4S$	74
Acetessigsäure-4-anisidid	Glycin	$C_{13}H_{15}KN_2O_4$	79
Acetessigsäure-2-aminopyridid	"	$C_{11}H_{12}KN_3O_3$	93
Acetessigsäure-2-chlor-anilid	"	$C_{12}H_{12}ClKN_2O_3$	90
Acetylaceton	"	$C_7H_{10}KNO_3$	74
"	DL-Alanin	$C_8H_{12}KNO_3$	68
Benzoylaceton	Glycin	$C_{12}H_{12}KNO_3$	85
"	DL-Alanin	$C_{13}H_{14}KNO_3$	89
"	DL-Serin	$C_{13}H_{14}KNO_4$	
"	L(+)-Glutaminsäure	$C_{15}H_{15}K_2NO_5$	98

Die in der Tabelle 1 aufgeführten Azomethin-Derivate sind durch die allgemeine Formel II zu beschreiben:



II

R = H, CH_3, CH_2-OH, CH_2-CH_2-S-CH_3, CH_2-CH_2-COOK

R' = OC_2H_5, NH-C_6H_4-OCH_3, NH-C_5H_4N, NH-C_6H_4Cl, CH_3, C_6H_5

Benzoylaceton reagiert mit Aminen nach E. E. TURNER (38) wahrscheinlich an der zur Methylgruppe nachbarständigen Carbonylgruppe (vgl. auch C. BEYER (39)).

Qualitative Versuche zeigten, daß in den aus Benzoylaceton und Aminosäure-Salzen erhaltenen Azomethin-Derivaten die Schutzgruppe fester gebunden ist als in den aus Acetessigsäure-Derivaten erhaltenen. So lassen sich aus den Kaliumsalzen des durch Benzoylaceton geschützten Glycins bzw. DL-Serins durch vorsichtiges Behandeln mit verdünnter Schwefelsäure die geschützten Aminosäuren darstellen, während die entsprechenden Acetessigsäure-äthylester-Derivate bereits beim Ansäuern zerfallen. Bei anderen Salzen haben wir die Darstellung der Säure nicht versucht, da sich für Peptid-Synthesen auch die Kaliumsalze einsetzen lassen.

Die Azomethin-Bindung der durch Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester geschützten Kaliumsalze von Aminosäuren wird leichter gespalten. F. DREES konnte in dieser Reihe nur im Falle des Glycins die geschützte freie Säure erhalten; sie ist jedoch nicht beständig.

Das vorliegende Versuchsmaterial erlaubt den Schluß, daß ein Zusammenhang zwischen Beständigkeit und Enolisierungstendenz besteht, d.h. daß die stärker enolisierten β-Diketone - Benzoylaceton und Acetylaceton - mit Aminosäuren beständigere Derivate bilden als die β-Ketosäure-ester.

Das durch Benzoylaceton geschützte Glycin läßt sich mit Diazomethan verestern. Der erhaltene Methylester ist identisch mit dem aus Benzoylaceton und Glycin-methylester dargestellten. Während sich aus Benzaldehyd und Glycin-äthylester kein kristallisiertes Produkt erhalten läßt (25), reagieren die von uns untersuchten β-Dicarbonylverbindungen zu kristallinen Derivaten.

Umsetzungen von Acetessigsäure-äthylester und von Acetylaceton mit Glycinester hat schon E. FISCHER (40) beschrieben. In neuerer Zeit benutzten A. TREIBS u. Mitarb. (41) Azomethin-Derivate, die sie aus β-Dicarbonylverbindungen und Aminosäure-estern erhalten hatten, zur Darstellung von Hydroxy-pyrrolen.

Aufschlußreich für die Konstitution der von uns untersuchten Azomethine sind die IR-Spektren der Aminosäure-ester-Derivate. Die in diesem Zusammenhang interessierenden Banden sind in folgender Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

	Absorptionsfrequenzen (cm^{-1})						
I	3375 m	--	2975 m	1740 st	1665 st	1620 st	--
II	3385 m	--	2940 m	1735 st	1645 st	1600-1615 st	--
III	--	3000 s	2930 s	1735 st	--	1605 st	1575 st
IV	3200 st	3000 s	2900 s	1740 st 1725	--	1605-1615 st	1570 st
V	--	3130 s	2950 m	1735 st	--	1615 st	1580 st

Absorptionsintensität: st = stark; m = mittel; s = schwach

I Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester + Glycin-äthylester
II Acetessigsäure-äthylester + Glycin-methylester
III Benzoylaceton + Glycin-methylester
IV Benzoylaceton + DL-Serin-methylester
V Acetylaceton + Glycin-äthylester

Die in den Spektren der β-Ketoester-Derivate I und II bei 3375 cm^{-1} und 3385 cm^{-1} auftretenden Banden entsprechen der freien NH-Valenz-Schwingung. In den IR-Spektren der β-Diketon-Derivate III, IV und V findet sich an dieser Stelle keine Bande. Die bei 3200 cm^{-1} im Spektrum des Serin-Derivats (IV) vorliegende Bande muß einer chelatisierten OH-Valenz-Schwingung zukommen.

Die in den Spektren der β-Diketon-Derivate (III, IV und V) im normalen Bereich von 3300 cm^{-1} fehlende NH-Valenz findet sich verbreitert und auf etwa 3000 cm^{-1} erniedrigt nahe der CH-Valenz-Absorption. Diese beträchtliche Verschiebung der NH-Valenz-Bande deutet auf eine sehr starke innermolekulare Wasserstoffbrücken-Bindung der β-amino-α,β-ungesättigten Ketone hin.

Für die Bande hoher Intensität bei etwa 1735 cm^{-1} in allen Derivaten ist die freie CO-Valenz-Schwingung in den Aminosäure-ester-Resten verantwortlich.

Die aus β-Dicarbonylverbindungen und Aminosäure-estern erhaltenen Reaktionsprodukte sind in ihrer tautomeren Form β-amino-substituierte α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen. Aus der Lage ihrer CO-Frequenz läßt sich eine Aussage über die relative Stärke der intramolekularen Chelatisierung machen (vgl. E. J. HARTWELL (42)). In Analogie zu den Enol-Formen der β-Diketone,

bei welchen der Doppelbindungscharakter der Carbonylgruppe durch Resonanzeffekt ("konjugierte Chelation") vermindert ist, nimmt R. S. RASMUSSEN (43) für β-amino-substituierte α, β-ungesättigte Ketone eine starke cyclische Wasserstoffbrücken-Bindung an. Diese Auffassung wurde durch N. H. CROMWELL (44) bestätigt. Er fand in ungesättigten β-Amino-ketonen Carbonylfrequenz-Verschiebungen von 20-80 K. Nach Tabelle 2 finden sich in den Derivaten III bis V ebenfalls Carbonylfrequenz-Verschiebungen auf etwa 1605-1615 cm^{-1}, während die Derivate I und II als Enamine von β-Keto-estern aufgrund ihrer geringeren Chelatisierung nur Verschiebungen auf etwa 1650 cm^{-1} zeigen.

Auch die Spektren der Ester-Derivate I und II weisen bei etwa 1610 cm^{-1} eine starke Bande auf. Wir halten diese für eine durch Konjugation mit der Carbonylfunktion erniedrigte C-C-Doppelbindungsbande und finden die entsprechende Absorption bei den Derivaten der β-Diketone (III bis V) in Übereinstimmung mit N. H. CROMWELL bei 1570-1580 cm^{-1}.

Herstellung von Peptidester-Derivaten

An einigen einfachen Modellen haben wir untersucht, ob die durch β-Dicarbonylverbindungen geschützten Kaliumsalze von Aminosäuren zur Herstellung von Peptidester-Derivaten verwendet werden können. Zur Knüpfung der Peptid-Bindungen wurden bisher die "Cyanmethylester-Methode" (vgl. R. SCHWYZER u. Mitarb. (45)) und die Carbodiimid-Methode (46) benutzt.

R. SCHWYZER setzte die aus N-Acyl-aminosäuren in Gegenwart von Triäthylamin mit Chloracetonitril erhaltenen Cyanmethylester mit Aminosäure-estern zu Dipeptid-Derivaten um.

Die von uns synthetisierten Kaliumsalze der geschützten Aminosäuren können direkt mit Chloracetonitril in die reaktionsfähigen Cyanmethylester überführt werden. So reagiert der aus Benzoylaceton und Glycin-kalium erhaltene Cyanmethylester unter den von R. SCHWYZER angegebenen Bedingungen mit Glycin-äthylester sowie mit Glycyl-glycin-äthylester zu den geschützten Peptid-Derivaten. Durch kurzes Behandeln mit verdünnter Säure läßt sich die β-Dicarbonylverbindung abspalten.

F. DREES hat nach der gleichen Methode das durch Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester geschützte Glycin-kalium zu Peptid-Derivaten umgesetzt und gezeigt, daß die daraus erhaltenen Peptide chromatographisch rein sind.

Das durch Benzoylaceton geschützte Glycin-kalium läßt sich auch nach der Carbodiimid-Methode zum geschützten Glycyl-glycin-äthylester umsetzen. Wie erwähnt sind das durch Benzoylaceton geschützte Glycin und DL-Serin beständig. Es ist daher möglich - wie beim Glycin untersucht wurde - die geschützte Aminosäure in der Carbodiimid-Methode einzusetzen.

In einem Versuch, das durch Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester geschützte Glycin-kalium mit Glycin-äthylester-chlorhydrat nach der Carbodiimid-Methode umzusetzen, erhielt F. DREES das Dipeptid-Derivat nur in mäßiger Ausbeute. Besser verlief die Reaktion des durch Cyclopentanon-2-carbonsäure-1-äthylester geschützten Glycins mit Glycin-äthylester nach dieser Methode; jedoch ist die Darstellung der instabilen geschützten Aminosäure verlustreich.

Nachdem wir einige Erfahrungen am Modell der Glycin-Derivate gewonnen hatten, haben wir die Azomethin-Derivate des DL-Alanins und der L(+)-Glutaminsäure in die Untersuchung einbezogen. Das durch Benzoylaceton geschützte DL-Alanin-kalium ließ sich nach der Carbodiimid-Methode zum geschützten DL-Alanyl-glycin-äthylester sowie zum geschützten DL-Alanyl-glycyl-glycin-äthylester umsetzen. Das durch Benzoylaceton geschützte Dikalium-Salz der Glutaminsäure ergab mit zwei Mol Glycin-äthylester nach der Carbodiimid-Methode das geschützte Tripeptid-Derivat.

Die vorstehend beschriebenen Reaktionen müssen auf breiterer Basis weitergeführt werden. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß die aus β-Dicarbonylverbindungen und Aminosäuren in alkalischer Lösung erhaltenen Azomethin- bzw. Enamin-Derivate erheblich beständiger sind als früher mit Benzaldehyd dargestellte Azomethine und daß sie zur Synthese von Peptiden verwendbar sind.

EXPERIMENTELLER TEIL

Reaktionen von β-Dicarbonylverbindungen mit Aminosäuren in alkalischer Lösung

1. Umsetzung von Acetessigsäure-äthylester

1.1 mit Glycin zum Kaliumsalz $C_8H_{12}KNO_4$

0.93 g (12.4 mMol) Glycin wurden unter Erhitzen in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge gelöst. Zu der abgekühlten Lösung wurden 1.61 g (12.4 mMol) Acetessigsäure-äthylester zugetropft. Während des Zutropfens trübte sich die Lösung, und es fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus. Bei anschließendem kurzen Erhitzen ging der Niederschlag in Lösung und schied sich beim Abkühlen als dicker Kristallbrei wieder ab. Die Kristalle wurden mit wenig Äthanol (99proz.) gewaschen. Roh-Schmp. 172°, 2.64 g (95% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmolz das farblose, nadelige Produkt bei 175° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Methanol, in der Hitze auch in Äthanol und etwas in Essigester. Es ist schwer löslich in Benzol, Aceton und Chloroform.

Die Substanz gibt eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion, deren Farbe rasch über Blau und Grün in Rot übergeht.

Die im HV bei Raumtemp. zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz ist hygroskopisch. Sie wurde mit V_2O_5 verbrannt.+)

2.770 mg Substanz, 4.337 mg CO_2, 1.396 mg H_2O
3.848 mg Substanz, 0.216 ccm N_2, (24°, 711 Torr)

$C_8H_{12}KNO_4$ (225.3)	Ber.	C 42.64	H 5.37	N 6.22
	Gef.	C 42.73	H 5.64	N 6.04

Wenn man den Ansatz nach Zugabe der Komponenten nicht erhitzt, wird ebenfalls das Produkt vom Zers. P. 175° erhalten.

+) Auch bei allen folgenden Analysen wurden die Kaliumsalze bei der C,H-Bestimmung mit V_2O_5 verbrannt.

1.2 mit Aminosäure-estern

a) mit Glycin-methylester

Zu 1.30 g (10 mMol) Acetessigsäure-äthylester in 10 ccm Äthanol (99proz.) wurden 0.89 g (10 mMol) Glycin-methylester getropft. Die Lösung wurde bei Raumtemp. langsam eingeengt, wobei sich ein farbloses Kristallisat abschied. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther schmolzen die farblosen Nadeln bei 49°.

6.498 mg Substanz, 0.430 ccm N_2, (27°, 719 Torr)

$C_9H_{15}NO_4$ (201.2) Ber. N 6.96
Gef. N 7.12

b) mit Glycyl-glycin-äthylester

Zu 0.80 g (5 mMol) Glycyl-glycin-äthylester in 4 ccm Äthanol (99proz.) wurden 0.65 g (5 mMol) Acetessigsäure-äthylester gegeben. Die blaßgelbe Lösung wurde kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fiel ein dicker, farbloser, nadeliger Niederschlag aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Äthanol (99proz.) schmolzen die feinen, teilweise gebündelten Nadeln bei 113°.

Das Produkt ist in Wasser bei Raumtemp. schwer löslich, in der Hitze leicht. Es löst sich leicht in Methanol, Aceton und Chloroform, in der Hitze auch in Äthanol, Benzol und Essigester. Die Substanz ist schwer löslich in Äther und Petroläther.

Mit Eisen(III)-chlorid-Lösung erhält man nach wenigen Sekunden eine braunrote Färbung.

2.478 mg Substanz, 4.820 mg CO_2, 1.720 mg H_2O
3.697 mg Substanz, 0.347 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_{12}H_{20}N_2O_5$ (272.3) Ber. C 52.93 H 7.40 N 10.29
Gef. C 53.08 H 7.77 N 10.28

1.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_9H_{14}KNO_4$

1.10 g (12.4 mMol) DL-Alanin wurden in der Hitze in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge gelöst. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 1.61 g (12.4 mMol) Acetessigsäure-äthylester versetzt. Die während der Zugabe auftretende stärkere Trübung löste sich bei kurzem Erhitzen wieder auf. Aus der blaßgelben Lösung schied sich nach Abkühlen auf 0° kein Niederschlag ab.

Die methanolische Lösung wurde daraufhin im Vak. bei Raumtemp. eingeengt. Das zurückbleibende, farblose Öl erstarrte zu einem kristallinen Kuchen. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmolzen die farblosen Nadeln bei 175° (u. Zers.) (1.78 g, 60% d. Th.). Das analysenreine Salz schmolz bei 177-178.5° (u. Gasentw. u. Gelbfärb.); bei 128-130° sintert die Substanz etwas.

Das Salz ist leicht löslich in Wasser und in Methanol, in der Hitze mäßig in Aceton, Chloroform und Essigester, und sehr leicht in Äthanol.

Mit Eisen(III)-chlorid-Lösung gibt die Substanz einen flockigen Niederschlag und eine rasch von Grün nach Orange umschlagende Färbung.

Die im HV bei Raumtemp. getrocknete Substanz ist nicht hygroskopisch.

3.127 mg Substanz, 5.118 mg CO_2, 1.623 mg H_2O
3.655 mg Substanz, 0.196 ccm N_2, (24°, 711 Torr)

$C_9H_{14}KNO_4$ (239.3)	Ber.	C 45.17	H 5.89	N 5.85
	Gef.	C 44.67	H 5.81	N 5.77

Wenn man den vorstehenden Ansatz nicht erhitzt, erhält man dasselbe Produkt.

1.4 mit DL-Serin zum Kaliumsalz $C_9H_{14}KNO_5$

1.30 g (12.4 mMol) DL-Serin wurden in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge in der Hitze gelöst. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 1.61 g (12.4 mMol) Acetessigsäure-äthylester versetzt. Die klare Lösung wurde kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen erstarrte sie zu einer farblosen, kristallinen Masse (2.70 g, 85% d. Th.). Die feinen Nadeln schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) bei 136° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, in der Hitze auch in Methanol und Äthanol; es ist schwer löslich in Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester.

Das Salz gibt eine rote Eisen(III)-chlorid-Reaktion.
Die im HV bei Raumtemp. getrocknete Substanz ist nicht hygroskopisch.

3.233 mg Substanz, 4.976 mg CO_2, 1.794 mg H_2O
4.706 mg Substanz, 0.239 ccm N_2, (24°, 714 Torr)

$C_9H_{14}KNO_5$ (255.3)	Ber.	C 42.34	H 5.52	N 5.48
	Gef.	C 42.00	H 6.21	N 5.48

1.5 mit DL-Methionin zum Kaliumsalz $C_{11}H_{18}KNO_4S$

1.85 g (12.4 mMol) DL-Methionin wurden in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge in der Hitze gelöst, wobei eine starke Trübung zurückblieb, und nach dem Abkühlen mit 1.61 g (12.4 mMol) Acetessigsäure-äthylester versetzt. Die gelbe Lösung stand 20 Stdn. bei Raumtemp. und wurde dann im Vak. eingeengt. Es blieb ein blaßgelbes, wachsartiges Produkt zurück. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) betrug die Ausbeute 2.73 g (74% d. Th.).

Das Salz ist sehr hygroskopisch. Es wurde zur Analyse aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die farblosen, feinen, gefiederten Nadeln schmolzen bei 150-155° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Aceton, Chloroform und Essigester, in der Hitze auch in Äthanol; es ist schwer löslich in Benzol.

Bei Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung zur alkoholisch-wäßrigen Lösung der Substanz scheiden sich hellbraune Flocken neben wenig dunklem Öl ab.

3.210 mg Substanz, 5.129 mg CO_2, 1.636 mg H_2O
2.203 mg Substanz, 0.098 ccm N_2, (24°, 710 Torr)

$C_{11}H_{18}KNO_4S$ (299.4)	Ber.	C 44.12	H 6.06	N 4.68
	Gef.	C 43.60	H 5.70	N 4.78

2. Umsetzungen von Acetessigsäure-amiden mit Glycin zu den Kaliumsalzen

a) mit Acetessigsäure-2-anisidid zum Kaliumsalz $C_{13}H_{15}KN_2O_4$

0.93 g (12.4 mMol) Glycin wurden in der Hitze in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge gelöst und mit 2.57 g (12.4 mMol) Acetessigsäure-2-anisidid versetzt. Das Amid löste sich, während etwa 1 Min. zum Sieden erhitzt wurde. Nach Abkühlen der blaßgelben Lösung auf 0° schied sich ein dicker, farbloser Kristallbrei ab. Das Produkt wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. 2.95 g (79% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol und Methanol/Äthanol (96proz.) schmolzen die blaßgelben, parallel geordneten, groben Nadeln bei 209° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde die Substanz im HV zur Gewichtskonstanz getrocknet.

2.333 mg Substanz, 4.451 mg CO_2, 1.081 mg H_2O
3.532 mg Substanz, 0.306 ccm N_2, (25°, 722 Torr)

$C_{13}H_{15}KN_2O_4$ (302.4)	Ber.	C 51.63	H 5.00	N 9.27
	Gef.	C 52.06	H 5.19	N 9.43

Methoxyl-Bestimmung:

4.810 mg Substanz, 4.57 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$ 10.26

Gef. 9.84

b) mit Acetessigsäure-2-chloranilid zum Kaliumsalz $C_{12}H_{12}ClKN_2O_3$

Darstellung wie unter a)

Das Rohprodukt (90% d. Th.) wurde zur Analyse aus Äthanol (99proz.)/Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmolzen dann bei 204° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde die Substanz im HV bei Raumtemp. zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3.047 mg Substanz, 5.319 mg CO_2, 1.097 mg H_2O

3.562 mg Substanz, 0.294 ccm N_2, (26°, 726 Torr)

$C_{12}H_{12}ClKN_2O_3$ (306.8)	Ber.	C 46.97	H 3.94	N 9.14
	Gef.	C 47.64	H 4.03	N 9.00

c) mit Acetessigsäure-2-aminopyridid zum Kaliumsalz $C_{11}H_{12}KN_3O_3$

Darstellung wie unter a)

Das Rohprodukt (93% d. Th.) wurde mehrfach aus Methanol/Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 224° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, in der Hitze auch in Methanol und Äthanol; es ist schwer löslich in allen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln.

Die Substanz wurde zur Analyse im HV bei Raumtemp. zur Gewichtskonstanz getrocknet und ist dann hygroskopisch.

2.915 mg Substanz, 5.184 mg CO_2, 1.190 mg H_2O

3.622 mg Substanz, 0.487 ccm N_2, (25°, 721 Torr)

$C_{11}H_{12}KN_3O_3$ (273.3)	Ber.	C 48.34	H 4.42	N 15.37
	Gef.	C 48.53	H 4.57	N 14.61

3. Umsetzung von Benzoylaceton

3.1a mit Glycin zum Kaliumsalz $C_{12}H_{12}KNO_3$

0.93 g (12.4 mMol) Glycin wurden in der Hitze in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge gelöst, und die Lösung mit einer warmen Lösung von 2.00 g (12.4 mMol) Benzoylaceton in 4 ccm Äthanol (99proz.) versetzt. Aus der schwach orangefarbenen Lösung schied sich ein blaßgelber, kristalliner Niederschlag ab, der beim Erhitzen nicht merklich in Lösung ging. Innerhalb von 48 Stdn. hatte sich ein dicker, feinnadeliger Kristallbrei abgeschieden (2.70 g, 85% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmolzen die farblosen, wattigen Nadeln bei 250-255° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Methanol, in der Hitze auch in Äthanol; es ist schwer löslich in Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester.

Versetzt man eine wäßrige Lösung des Kaliumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure, so fällt ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus (vgl. 3.1b).

Bei Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung zur alkoholisch-wäßrigen Lösung des Salzes scheidet sich ein dunkelgrauer Niederschlag ab. Auf Zusatz von wenig Eisessig erhält man eine rote Lösung.

Das im HV bei Raumtemp. getrocknete Salz ist hygroskopisch.

2.926 mg Substanz, 6.025 mg CO_2, 1.327 mg H_2O
3.415 mg Substanz, 0.167 ccm N_2, (25°, 720 Torr)

$C_{12}H_{12}KNO_3$ (257.3)	Ber.	C 56.01	H 4.70	N 5.44
	Gef.	C 56.20	H 5.07	N 5.31

3.1b Überführung des Kaliumsalzes in die Säure $C_{12}H_{13}NO_3$

2.30 g (8.9 mMol) des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit 5.3 ccm (etwa 1 Äquivalent) 2n Schwefelsäure versetzt. Der sogleich ausfallende dicke, farblose Niederschlag wurde mit viel Wasser schwefelsäurefrei gewaschen (1.57 g, 80% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren schmolzen die blaßgelben Plättchen bei 171° (u. Zers.).

Das Produkt ist löslich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schwer löslich in Wasser.

Die Säure löst sich leicht in Aceton, in der Hitze auch in Methanol, Äthanol und Essigester; in Benzol ist sie schwer löslich.

Die wäßrig-alkoholische Lösung der Substanz gibt eine tiefblaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Die Farbe geht nach Zusatz von Eisessig langsam nach Rot über.

3.480 mg Substanz, 8.250 mg CO_2, 1.860 mg H_2O
3.370 mg Substanz, 8.028 mg CO_2, 1.870 mg H_2O
2.930 mg Substanz, 0.176 ccm N_2, (25°, 719 Torr)
3.575 mg Substanz, 0.208 ccm N_2, (25°, 729 Torr)

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219.2)	Ber.	C 65.75	H 5.98	N 6.39
	Gef.	C 64.69	H 5.98	N 6.51
		65.01	6.21	6.39

Die Säure wird bei längerem Stehen in schwefelsaurer Lösung, sowie beim Umkristallisieren - wenn die Schwefelsäure nicht sorgfältig herausgewaschen wurde - in die Komponenten Benzoylaceton und Glycin gespalten.

Die Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ wurde in ätherischer Suspension mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan umgesetzt. Nach Beendigung der lebhaften Reaktion wurde der Äther langsam abgedunstet. Das zurückbleibende, fast farblose Kristallisat wurde aus Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die blaßgelben Nadeln schmolzen bei 89° (vgl. 3.2, a).

Der Ester löst sich nicht in Wasser, 2n Schwefelsäure oder in 2n Natronlauge. Er ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol, Chloroform, Essigester und Äther.

Die alkoholisch-wäßrige Lösung der Substanz wird nach Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung allmählich rot.

3.207 mg Substanz, 7.805 mg CO_2, 1.820 mg H_2O
2.324 mg Substanz, 5.720 mg CO_2, 1.420 mg H_2O
2.991 mg Substanz, 0.167 ccm N_2, (24°, 720 Torr)

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.3)	Ber.	C 66.92	H 6.48	N 6.00
	Gef.	C 66.41	H 6.35	N 6.08
		67.17	6.84	

3.2 mit Aminosäure-estern

a) mit Glycin-methylester

1.62 g (10 mMol) Benzoylaceton wurden in 10 ccm Äthanol (99proz.) heiß gelöst und nach dem Erkalten mit 0.89 g (10 mMol) Glycin-methylester versetzt. Nach mehrstündigem Aufbewahren bei 0° hatte sich ein grobes Kristallisat abgeschieden. Die hexagonalen, blaßgelben Spieße schmolzen bei 89°. Das Produkt ist mit dem durch Veresterung der Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ erhaltenen Methylester $C_{13}H_{15}NO_3$ vom Schmp. 89° aufgrund des Mischschmp. identisch (vgl. 3.1b).

b) mit Glycyl-glycin-äthylester

0.81 g (5 mMol) Benzoylaceton wurden in 5 ccm Äthanol (99proz.) gelöst, und 0.80 g (5 mMol) Glycyl-glycin-äthylester, warm in 3 ccm Äthanol (99proz.) gelöst, hinzugegeben. Nachdem die gelbe Lösung kurz zum Sieden erhitzt worden war, schied sich beim Abkühlen auf 0° ein blaßgelber Niederschlag ab (0.3 g). Aus der Mutterlauge konnte noch eine beträchtliche Menge des nadeligen Produktes gewonnen werden. Mehrfach aus sehr wenig Äthanol (96proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen Nadeln bei 134.5°.

Das Produkt ist leicht löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol und etwas auch in Wasser; es löst sich schwer in Äther und Petroläther.

3.082 mg Substanz, 7.120 mg CO_2, 1.850 mg H_2O
3.510 mg Substanz, 0.303 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.3)	Ber.	C 63.15	H 6.62	N 9.21
	Gef.	C 63.04	H 6.72	N 9.45

3.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_{13}H_{14}KNO_3$

1.00 g (11.2 mMol) DL-Alanin wurden mit 5 ccm (8.3 mVal) 1.66n methanolischer Kalilauge 15 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Das nicht umgesetzte DL-Alanin wurde abfiltriert, und das heiße Filtrat mit einer heißen Lösung von 1.34 g (8.3 mMol) Benzoylaceton in 4 ccm Methanol versetzt. Nachdem der Ansatz drei Min. auf 70° gehalten worden war, wurde die tiefgelbe Lösung im Vak. bei Raumtemp. eingeengt. Das zurückbleibende dickflüssige Öl erstarrte beim Durchreiben mit Äther zu einem blaßgelben Kristallbrei (2.0 g, 89% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester schmolz das farblose Salz bei 130-134° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser, Methanol, Äthanol, Aceton und Chloroform, in der Hitze auch in Benzol und Essigester; es löst sich schwer in Äther.

Die alkoholisch-wäßrige Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine tiefblaue Färbung, die nach Zugabe von Säure innerhalb einiger Minuten nach Rot umschlägt.

Das im HV bei Raumtemp. zur Analyse getrocknete Salz ist hygroskopisch.

2.836 mg Substanz, 5.823 mg CO_2, 1.338 mg H_2O
3.580 mg Substanz, 0.159 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_{13}H_{14}KNO_3$ (271.4)	Ber.	C 57.53	H 5.20	N 5.16
	Gef.	C 56.04	H 5.28	N 4.86

3.4a mit DL-Serin zum Kaliumsalz $C_{13}H_{14}KNO_4$

1.30 g (12.4 mMol) DL-Serin wurden in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge heiß gelöst und nach dem Abkühlen mit einer warmen Lösung von 2.00 g (12.4 mMol) Benzoylaceton in 4 ccm Äthanol (99proz.) versetzt. Nachdem die orangefarbene Lösung kurz zum Sieden erhitzt worden war, schied sich beim Abkühlen ein farbloser Niederschlag aus (0.7 g DL-Serin). Die Mutterlauge wurde bei Raumtemp. im Vak. eingeengt. Der zurückbleibende blaßgelbe Kristallkuchen wurde mit wenig Äthanol (99proz.) gewaschen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus viel Äthanol (99proz.) schmolzen die farblosen Nadeln bei 205-210° (u. Zers.).

3.495 mg Substanz, 0.145 ccm N_2, (25°, 728 Torr)

$C_{13}H_{14}KNO_4$ (287.4)	Ber.	N 4.87	Gef.	N 4.55

3.4b Überführung des Kaliumsalzes in die Säure $C_{13}H_{15}NO_4$

1.00 g (3.5 mMol) des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_4$ wurde in 10 ccm Wasser gelöst. Nachdem die Lösung mit 2 ccm (etwa 1 Äquivalent) 2n Schwefelsäure

versetzt worden war, fiel ein farbloser Niederschlag aus. Er wurde mit Wasser schwefelsäurefrei gewaschen (0.65 g, 75% d.Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.), wobei jedesmal ein geringer Anteil unlöslich zurückblieb, schmolzen die farblosen Nadeln bei 155-156° (u. Zers.).

Das Produkt löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dagegen nicht in Wasser. Die Säure löst sich leicht in Methanol und Aceton, in der Hitze auch in Äthanol (geringer Rückstand). Sie ist schwer löslich in Benzol, Chloroform, Essigester und Äther.

Sie gibt eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

3.260 mg Substanz, 7.432 mg CO_2, 1.880 mg H_2O
2.053 mg Substanz, 4.661 mg CO_2, 1.130 mg H_2O
4.108 mg Substanz, 0.209 ccm N_2, (24°, 729 Torr)

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.3)	Ber.	C 62.62	H 6.06	N 5.62
	Gef.	C 62.21	H 6.45	N 5.60
		61.96	6.16	

Die Säure $C_{13}H_{15}NO_4$ wurde in ätherischer Suspension nach Zugabe von wenig Methanol mit Diazomethan umgesetzt. Bei der lebhaften Reaktion schied sich ein blaßgelbes, nadeliges Produkt ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser schmolzen die schwach grünlichgelben Nadeln bei 150°.

Der Ester ist leicht löslich in Methanol, Aceton und Chloroform, in der Hitze auch in Wasser, Äthanol, Essigester und Benzol. Er ist schwer löslich in Äther und Petroläther.

Die wäßrig-alkoholische Lösung des Esters färbt sich nach Zugabe von Eisen(III)-chlorid-Lösung innerhalb einiger Minuten braunrot.

2.911 mg Substanz, 6.804 mg CO_2, 1.740 mg H_2O
3.354 mg Substanz, 0.166 ccm N_2, (26°, 728 Torr)

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263.3)	Ber.	C 63.86	H 6.51	N 5.32
	Gef.	C 63.78	H 6.69	N 5.41

3.5 mit L(+)-Glutaminsäure zum Kaliumsalz $C_{15}H_{15}K_2NO_5$

1.40 g (9.5 mMol) L(+)-Glutaminsäure wurden mit 10 ccm (16.6 mVal) 1.66n methanolischer Kalilauge 5 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nachdem die nicht umgesetzte Aminosäure abfiltriert worden war, wurde die heiße

Lösung mit einer heißen Lösung von 1.35 g (8.3 mMol) Benzoylaceton in 5 ccm Methanol versetzt. Nachdem weitere 10 Min. zum Sieden erhitzt worden war, stand die orangefarbene Lösung über Nacht bei Raumtemp.. Das Methanol wurde im Vak. abgezogen. Es blieb ein dickflüssiges Öl zurück, das zu einem blaßgelben Kristallbrei durchkristallisierte. Das Kristallisat wurde mit trockenem Äther verrieben (3.0 g, 98% d. Th.). Das Rohprodukt ist leicht löslich in Wasser und Methanol, schwer löslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, Dioxan, Dimethylformamid und Benzol.

Es gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine violette Fällung; nach Zusatz von Säure geht die Farbe nach Rot über.

Da die Substanz nicht gereinigt werden konnte, wurde sie als Rohprodukt weiter umgesetzt (vgl. 7).

4. Umsetzung von Acetylaceton

4.1 mit Glycin zum Kaliumsalz $C_7H_{10}KNO_3$

0.93 g (12.4 mMol) Glycin wurden unter Erwärmen in 5 ccm (12.4 mVal) 2.48n methanolischer Kalilauge gelöst und nach Abkühlen mit 1.24 g (12.4 mMol) Acetylaceton versetzt. Unter geringer Erwärmung fiel ein farbloser, kristalliner Niederschlag aus der gelben Lösung aus. Es wurde kurz zum Sieden erhitzt, wobei sich der Niederschlag löste. Beim Stehen über Nacht schied sich ein feinnadeliges Produkt als dicker Kuchen ab (1.80 g, 74% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.), wobei sich das Salz manchmal gallertig abschied, schmolzen die farblosen, feinen Nadeln bei 235-240° (u. Zers.).

Das Salz ist leicht löslich in Wasser und Methanol, in der Hitze auch in Äthanol. Es löst sich schwer in Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester.

Mit Eisen(III)-chlorid-Lösung erhält man eine Blaufärbung, die nach Zugabe von Eisessig nach Rot umschlägt.

Die im HV bei Raumtemp. zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz ist hygroskopisch.

2.841 mg Substanz, 4.538 mg CO_2, 1.389 mg H_2O
4.248 mg Substanz, 0.275 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_7H_{10}KNO_3$ (195.3)	Ber.	C 43.04	H 5.16	N 7.17
	Gef.	C 43.59	H 5.47	N 7.09

4.2 mit Glycyl-glycin-äthylester

Zu einer Lösung von 0.80 g (5 mMol) Glycyl-glycin-äthylester in 4 ccm Äthanol (99proz.) wurden 0.50 g (5 mMol) Acetylaceton gegeben. Nachdem die blaßgelbe Lösung zum Sieden erhitzt worden war, schied sich beim Abkühlen ein farbloses Kristallisat ab. Mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen Anteil betrug die Ausbeute 1.07 g (88% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Petroläther/Äthanol (99proz.) umkristallisiert. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 121-122°.

2.686 mg Substanz, 5.300 mg CO_2, 1.797 mg H_2O
3.270 mg Substanz, 0.345 ccm N_2, (26°, 720 Torr)

$C_{11}H_{18}N_2O_4$ (242.3)	Ber.	C 54.52	H 7.49	N 11.56
	Gef.	C 53.85	H 7.49	N 11.41

4.3 mit DL-Alanin zum Kaliumsalz $C_8H_{12}KNO_3$

1.10 g (12.4 mMol) DL-Alanin wurden in 5 ccm (12.4 mVal) methanolischer Kalilauge in der Hitze gelöst. Zu der abgekühlten Lösung wurden 1.24 g (12.4 mMol) Acetylaceton gegeben. Nach kurzer Zeit schied sich aus der gelben Lösung ein farbloser, kristalliner Niederschlag ab. Der Ansatz wurde einmal zum Sieden erhitzt, ohne daß sich der Niederschlag löste. Nachdem das Lösungsmittel abgedunstet war, blieb ein gelbbräunlicher Kuchen faseriger Kristalle zurück. Nach Umkristallisieren aus Petroläther/wenig Äthanol (99proz.) schmolzen die farblosen Nadeln (1.77 g, 68% d. Th.) bei 181-185° (u. Zers.).

Das im HV bei Raumtemp. getrocknete Salz ist hygroskopisch.

2.947 mg Substanz, 4.855 mg CO_2, 1.464 mg H_2O
2.724 mg Substanz, 0.152 ccm N_2, (24.9°, 758 Torr)

$C_8H_{12}KNO_3$ (209.3)	Ber.	C 45.90	H 5.78	N 6.69
	Gef.	C 44.96	H 5.56	N 6.38

Herstellung von Peptidester-Derivaten

5. Überführung des durch Benzoylaceton geschützten Glycins bzw. Glycin-kaliums in Peptid-Derivate

5.1 nach der "Cyanmethylester-Methode"

5.1a Überführung des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ in den Cyanmethylester $C_{14}H_{14}N_2O_3$

0.52 g (2 mMol) des Salzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ wurden mit 3 ccm Chloracetonitril und 4 ccm Essigester 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei ging das suspendierte Salz in Lösung, und ein feinkristalliner, farbloser Niederschlag schied sich ab (0.14 g Kaliumchlorid, 94% d. Th.). Die gelbe Mutterlauge wurde im Vak. bei Raumtemp. zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende gelbe Kristallisat wurde heiß in Essigester aufgenommen. Beim Abkühlen schieden sich wohlausgebildete, fast farblose Nadeln vom Schmp. 140° ab (0.155 g). Die gelbe Mutterlauge wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Essigesters blieb ein gelbes Kristallisat zurück, aus dem nach Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser weitere 0.11 g des Produktes (Schmp. 139-141°) gewonnen wurden. Gesamtausbeute 0.265 g (51% d. Th.). Zur Analyse wurde mehrfach aus Äthanol Wasser umkristallisiert; die farblosen Nadeln schmolzen bei 144° (o. Zers.).

Der Cyanmethylester löst sich leicht in Methanol, Aceton, Chloroform, Benzol und Essigester, in der Hitze auch in Äthanol; er ist schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

Der Ester gibt keine Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid-Lösung. Erst nach Zugabe von Eisessig entwickelt sich langsam ein tiefes Rot.

3.395 mg Substanz, 8.100 mg CO_2, 1.720 mg H_2O
3.154 mg Substanz, 0.305 ccm N_2, (28°, 727 Torr)

$C_{14}H_{14}N_2O_3$ (258.3)	Ber.	C 65.09	H 5.46	N 10.85
	Gef.	C 65.11	H 5.67	N 10.49

5.1b Überführung des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ in den geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$

0.10 g (0.39 mMol) des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ wurden in 5 ccm Essigester in der Wärme gelöst und nach Abkühlen mit 0.16 g (1.55 mMol) Glycin-

äthylester versetzt. Nach etwa 30 Min. begann sich aus der farblosen Lösung ein kristalliner, voluminöser Niederschlag abzuscheiden. Nach 2 Stdn. wurde abgesaugt und mit Petroläther gewaschen. Mit dem aus der Mutterlauge durch Zugabe von Petroläther gewonnenen Anteil betrug die Ausbeute 0.11 g (93% d. Th.). Die farblosen Nadeln vom Schmp. 132-133° waren aufgrund des Mischschmp. mit der nach 3.2b aus Benzoylaceton und Glycyl-glycin-äthylester erhaltenen Verbindung $C_{16}H_{20}N_2O_4$ vom Schmp. 134.5° identisch.

5.1c Überführung des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ in den geschützten Glycyl-glycyl-glycin-äthylester $C_{18}H_{23}N_3O_5$

0.10 g (0.39 mMol) des Cyanmethylesters $C_{14}H_{14}N_2O_3$ wurden in der Wärme in 6 ccm Essigester gelöst und mit 0.14 g (0.87 mMol) Glycyl-glycin-äthylester versetzt. Aus der etwas getrübten Lösung begann sich nach einigen Minuten ein farbloser, flockiger Niederschlag abzuscheiden. Mit den aus der Mutterlauge nachfallenden Anteilen wurden 0.135 g (96% d. Th.) eines bei etwa 168° schmelzenden Produktes erhalten. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (99proz.) schmolzen die farblosen Nadeln bei 173.5°.

2.990 mg Substanz, 6.620 mg CO_2, 1.708 mg H_2O
2.429 mg Substanz, 0.258 ccm N_2, (22°, 725 Torr)

$C_{18}H_{23}N_3O_5$ (361.4)	Ber.	C 59.82	H 6.41	N 11.63
	Gef.	C 60.42	H 6.39	N 11.72

5.2 nach der Carbodiimid-Methode

5.2a Umsetzung der Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ zum geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$

0.50 g (2.3 mMol) der Säure $C_{12}H_{13}NO_3$ in 40 ccm Chloroform wurden bei 0° unter Rühren mit 0.24 g (2.3 mMol) Glycin-äthylester und anschließend mit 0.52 g (2.5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nachdem noch eine Stunde weitergerührt worden war, wurde der ausgeschiedene Dicyclohexylharnstoff abgetrennt, und das Filtrat bei Raumtemp. eingeengt. Das zurückbleibende, farblose Kristallisat wurde in warmem Essigester aufgenommen, wobei ein weiterer Anteil an Harnstoff unlöslich zurückblieb. Aus der Essigester-Lösung kristallisierten beim Einengen nadelige Kristalle vom Schmp. 131-133° aus. Mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen Anteil betrug die Ausbeute 0.44 g (63% d. Th.).

Das Produkt zeigte im Mischschmp. mit der aus Benzoylaceton und Glycyl-glycin-äthylester hergestellten Verbindung $C_{16}H_{20}N_2O_4$ vom Schmp. 134.5° (vgl. 3.2b) keine Depression.

5.2b Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ zum geschützten Glycyl-glycin-äthylester $C_{16}H_{20}N_2O_4$

0.40 g (1.56 mMol) des Kaliumsalzes $C_{12}H_{12}KNO_3$ wurden mit 0.22 g (1.58 mMol) Glycin-äthylester-hydrochlorid in 20 ccm Chloroform 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dabei fiel ein feinkristalliner, farbloser Niederschlag (Kaliumchlorid) aus. Dann wurde auf 0° abgekühlt und 0.33 g (1.6 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzugegeben. Nachdem 1 Stde. weitergerührt worden war, wurde vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid und Dicyclohexylharnstoff abgesaugt. Die Chloroform-Mutterlauge dunstete bei Raumtemp. ab. Das zurückbleibende, blaßgelbe Kristallisat (0.57 g) wurde mit 15 ccm Essigester behandelt, der unlösliche Anteil abgetrennt, und das Filtrat eingeengt. Dabei schied sich ein nadeliges Produkt vom Schmp. 129-130° ab. Mit dem aus der Mutterlauge gewonnenen Anteil betrug die Ausbeute 0.40 g (84% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol (96proz.) stieg der Schmp. auf 131-133°.

Der Mischschmp. mit der nach 3.2b aus Benzoylaceton und Glycyl-glycin-äthylester erhaltenen Verbindung $C_{16}H_{20}N_2O_4$ vom Schmp. 134.5° ergab keine Depression.

5.2c Überführung des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ in Glycyl-glycin-äthylester-hydrochlorid

0.10 g (0.33 mMol) des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ wurden in 10 ccm Äthanol (99proz.) gelöst, und zu dieser Lösung 0.3 ccm (0.4 mVal) alkoholische Salzsäure hinzugefügt. Die Lösung wurde im Vak. etwas eingeengt und nach 5 Stdn. mit 20 ccm Äther versetzt. Daraufhin begannen sich langsam in Büscheln angeordnete, farblose Nadeln abzuscheiden, die bei 182-184° schmolzen (0.052 g, 80% d. Th.).

Die Verbindung wurde durch Mischschmp. als Glycyl-glycin-äthylester-hydrochlorid identifiziert.

5.2d Überführung des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ in den Methylester

0.50 g (1.6 mMol) des geschützten Glycyl-glycin-äthylesters $C_{16}H_{20}N_2O_4$ wurden in 25 ccm (1.6 mVal) methanolischer Kalilauge gelöst. Nach wenigen Sekunden begann sich ein farbloser, nadeliger Niederschlag abzuscheiden (0.40 g, 86% d. Th.). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol (96proz.) hatten die Nadeln einen Schmp. von 166.5°.

Das Produkt löst sich nicht in Wasser, 2n Schwefelsäure und 2n Natronlauge.

Es gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung innerhalb einiger Minuten eine Grünfärbung.

2.922 mg Substanz, 6.663 mg CO_2, 1.640 mg H_2O
3.743 mg Substanz, 0.332 ccm N_2, (26°, 720 Torr)

$C_{15}H_{18}N_2O_4$ (290.3)	Ber.	C 62.06	H 6.25	N 9.65
	Gef.	C 62.23	H 6.28	N 9.59

Methoxyl-Bestimmung:
5.495 mg Substanz, 6.09 ccm 0.02n $Na_2S_2O_3$

Ber. für 1 $-OCH_3$ 10.69
Gef. 11.46

6. Überführung des durch Benzoylaceton geschützten DL-Alanin-kaliums in Peptid-Derivate

6.1 Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ zum geschützten DL-Alanyl-glycin-äthylester $C_{17}H_{22}N_2O_4$

0.20 g (0.74 mMol) des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ wurden mit 0.105 g (0.75 mMol) Glycin-äthylester-hydrochlorid in 10 ccm Chloroform 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 0° abgekühlt und 0.17 g (0.82 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren wurden Kaliumchlorid und Dicyclohexylharnstoff abgetrennt (0.21 g), und die Chloroform-Lösung zur Trockne gebracht. Das zurückbleibende, leicht schmierige Kristallisat wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert (0.135 g, 57% d. Th.). Zur Analyse mehrfach aus wenig Äthanol (96proz.) umkristallisiert, schmolzen die farblosen, quadratischen Tafeln bei 143-144°.

Eine alkoholisch-wäßrige Lösung der Substanz gibt mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine innerhalb einiger Minuten von Braunschwarz nach Rot übergehende Färbung.

3.448 mg Substanz, 8.114 mg CO_2, 2.149 mg H_2O
3.398 mg Substanz, 0.271 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318.4)	Ber.	C 64.12	H 6.96	N 8.80
	Gef.	C 64.22	H 6.97	N 8.73

6.2 Umsetzung des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ zum geschützten DL-Alanyl-glycyl-glycin-äthylester $C_{19}H_{25}N_3O_5$

0.20 g (0.74 mMol) des Kaliumsalzes $C_{13}H_{14}KNO_3$ wurden mit 0.145 g (0.74 mMol) Glycyl-glycin-äthylester-hydrochlorid in 10 ccm Chloroform 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 0° abgekühlt und 0.17 g (0.82 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzugefügt. Nach einstündigem Rühren wurden Kaliumchlorid und Dicyclohexylharnstoff abgetrennt und die Chloroform-Lösung zur Trockne eingedunstet. Das zurückbleibende Kristallisat wog nach Umkristallisieren aus Essigester 0.18 g (65% d. Th.). Die analysenreinen, farblosen Nadeln hatten einen Schmp. von 140-144°.

Die Substanz gibt eine tiefblaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion; die Farbe der Lösung geht beim Ansäuern langsam nach Rot über.

4.192 mg Substanz, 9.460 mg CO_2, 2.733 mg H_2O
3.236 mg Substanz, 0.336 ccm N_2, (26°, 729 Torr)

$C_{19}H_{25}N_3O_5$ (375.4)	Ber.	C 60.79	H 6.71	N 11.20
	Gef.	C 61.58	H 7.29	N 11.37

7. Umsetzung des durch Benzoylaceton geschützten L(+)-Glutaminsäure-kaliums zum geschützten L(+)-Glutamyl-bis-glycin-äthylester $C_{23}H_{31}N_3O_7$

0.50 g (1.36 mMol) des ungereinigten, geschützten L(+)-Glutaminsäure-kaliums wurden mit 0.38 g (2.73 mMol) Glycin-äthylester-hydrochlorid in 10 ccm Chloroform 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde auf 0° abgekühlt und 0.58 g (2.8 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzugefügt. Nach zweistündigem Rühren wurde der feinkristalline Niederschlag (0.67 g) abgetrennt. Nach Abdunsten des Chloroforms blieb ein blaßgelbes, mit etwas farblosem Kristallisat vermischtes Öl zurück. Das Öl wurde in Essigester aufgenommen und

vom Ungelösten abgetrennt. Aus der eingeengten Essigester-Lösung schied sich ein wachsartiger Rückstand ab, der beim Durchreiben mit wasserfreiem Äther ein farbloses Pulver vom Schmp. 75-82° ergab (0.40 g, 64% d. Th.).

Das Pulver löst sich leicht in Methanol, Äthanol, Aceton, Benzol, Chloroform und Essigester; es ist schwer löslich in Wasser, Äther und Petroläther.

Da sich das Produkt nicht umkristallisieren ließ, wurde das mit wasserfreiem Äther durchgeriebene Rohprodukt zur Analyse gebracht.

3.661 mg Substanz, 7.979 mg CO_2, 2.365 mg H_2O
3.073 mg Substanz, 0.267 ccm N_2, (27°, 711 Torr)

$C_{23}H_{31}N_3O_7$ (461.5)	Ber.	C 59.85	H 6.77	N 9.11
	Gef.	C 59.48	H 7.23	N 9.25.

Literaturverzeichnis

1. G. Giuffrida u. A. Chimienti, Gazz. chim. ital. 34, 261 (1904)
2. H. Hammel, Univ. München, Dissertation (1953)
3. H. Pirzer, Univ. München, Dissertation (1956)
4. F. Müller, Univ. München, Dissertation (1957)
5. R Heiss, Univ. München, Dissertation (1957)
6. O. Balcke, Univ. München, Dissertation (1959)
7. G. Hahn u. M. Stiehl, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2627 (1936)
8. G. Hahn, DRP 644 999 (1935)
9. D. Shemin u. M. Herbst, J. Amer. chem. Soc. 60, 1954 (1938)
10. A. E. Martell u. R. M. Herbst, J. org. Chemistry 6, 878 (1941)
11. K. V. Giri u. G. D. Kalyankar, Naturwissenschaften 40, 224 (1953)
12. R. M. Herbst u. L. L. Engel, J. biol. Chemistry 107, 505 (1934)
13. K. Heyns u. W. Walter, J. biol. Chemistry 107, 362 (1934)
14. K. Heyns, Angew. Chem. 61, 474 (1949)
15. L. Schiener, Univ. München, Dissertation (1957)
16. E. Walton, J. chem. Soc. (London), 1940, 438
17. M. Herz, Univ. München, Dissertation (1957)
18. P. Konrad, Univ. München, Diplomarbeit (1960)
19. Th. Wieland, G. Ohnacker u. R. K. Rothhaupt, Ber. dtsch. chem. Ges. 88, 633 (1955)

    Th. Wieland u. R. K. Rothhaupt, Ber. dtsch. chem. Ges. 89, 1176 (1956)
20. R. L. Shriner, R. C. Fuson u. D. Y. Curtin, Ident. of organ. Comp., J. Wiley u. Sons, N. Y. 1956, S. 111
21. M. Bergmann, H. Ensslin u. L. Zervas, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, I, 1034 (1925)
22. M. Bergmann u. L. Zervas, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 152, 282 (1926)
23. F. Drees, Univ. München, Diplomarbeit (1961)
24. O. Gerngroß u. E. Zühlke, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1482 (1924)
25. H. Scheibler u. P. Baumgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1358 (1922)
26. H. Pauly, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 99, 161 (1917)
27. E. Erlenmeyer jun. u. E. Früstück, Liebigs Ann. Chem. 284, 36 (1894)
28. F. C. McIntire, J. Amer. chem. Soc. 69, 1377 (1947)
29. O. Gerngroß, Biochem. Z. 108, 82 (1920)
30. E. Erlenmeyer jun., Liebigs Ann. Chem. 307, 70 (1899)
    ebenda 337, 205 (1904)

    E. Erlenmeyer jun. u. F. Bade, Liebigs Ann. Chem. 337, 222 (1904)

31. F.G.Baddar u. Z.Iskander, Nature (London) 167, 1069 (1951)
J.Chem.Soc. (London) 1954, 203

32. F.G.Baddar u. Sayed A.M.Sherif, J.chem.Soc. (London) 1956, 4292

33. E.Takagi u. M.Mangyo, J.Pharm.Soc. Japan 72, 812 (1952)

34. L.Pauling, The Nature of the Chemical Bond, 3.Auflage,
Cornell University Press, Ithaca, N.Y., 1960, S. 488

35. A.Hantzsch u. O.Schwab, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 829 (1901)

36. E.Puxeddu, Gazz.chim.ital. 38, I, 8 (1908)
ebenda 39, II, 21 (1908)

37. Th.Wieland u. W.Schäfer, Liebigs Ann.Chem. 576, 104 (1952)

38. E.E.Turner, J.chem.Soc. (London) 107, 1497 (1915)
ebenda 111, 1 (1917)

39. C.Beyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 1770, 2180 (1887)

40. E.Fischer, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 433 (1901)

41. A.Treibs u. A.Ohorodnik, Liebigs Ann.Chem. 611, 139 (1958)

42. E.J.Hartwell, R.E.Richards u. H.W.Thompson,
J.chem.Soc. (London) 1436 (1948)

43. R.S.Rasmussen, D.D.Tunnicliff u. R.R.Brattain,
J.Amer.chem.Soc. 71, 1068 (1949)

44. N.H.Cromwell, F.A.Miller, A.R.Johnson, R.L.Frank u. D.J.Wallace,
J.Amer.chem.Soc. 71, 3337 (1949)

45. R.Schwyzer, B.Iselin u. M.Feurer, Helv.chim.Acta 38, 69 (1955)

46. J.C.Sheehan u. G.P.Hess, J.Amer.chem.Soc. 77, 1067 (1955)

Lebenslauf

Ich wurde am 21. November 1930 als Sohn des Chemikers Dr. Erich Konrad und seiner Frau Fridel, geborene Reichert, in Leverkusen bei Köln geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule besuchte ich ab Herbst 1941 die Carl-Duisberg-Schule, naturw. Gymnasium, in Leverkusen. Dort machte ich im März 1950 die Reifeprüfung. Ab Sommersemester 1950 studierte ich an den Universitäten Mainz und München Chemie. In München bestand ich im Februar 1956 die Diplom-Vorprüfung für Chemie und im April 1960 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung. Von November 1958 bis November 1961 arbeitete ich an meiner Diplom- und Doktorarbeit im Laboratorium von Frau Prof. Dr. E. Dane im Institut für Organische Chemie der Universität München. Seit Mai 1961 bin ich dort als wissenschaftliche Hilfskraft tätig.